

مقاله پژوهشی

بررسی اثرات ضد اضطرابی و خواب آوری عصاره هیدرو الکلی گیاه به لیمو در موش های سوری

وحدانه محمدی پور^۱، ساحل متقی^{۱*}، حسین جنبیدی^۱، سید منصور میر تاج الدینی^۲

۱. گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان

۲. بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان

دریافت: ۲۸ مرداد ۹۶

پذیرش: ۲۹ شهریور ۹۶

چکیده

زمینه و هدف: بنزودیازپینها که از طریق کانال های کلری گابا عمل میکنند، یکی از اصلی ترین دسته های داروهای هستند که در درمان اضطراب استفاده میشوند. به لیمو، گیاهی دارویی حاوی ترکیباتی از جمله فلاونوئیدها است که مشابه بنزودیازپین ها، دارای میل ترکیبی به گیرنده های گابا هستند. در طب سنتی از گیاه به لیمو برای درمان اضطراب و بیخوابی استفاده شده است. در این مطالعه به بررسی اثر احتمالی ضد اضطرابی و خواب آور این گیاه پرداختیم.

روش ها: در این مطالعه موشها به گروههای ۷ تا ۸ تایی تقسیم شدند و عصاره های آبی و الکلی (۱۰۰ mg/kg و ۱۰ و ۱ mg/kg) گیاه به لیمو، آب مقطر و دیازپام (۲ mg/kg) به روش داخل صفاقی به آنها تجویز شد. به منظور بررسی اثرات ضد اضطرابی، بعد از ۴۵ دقیقه، حیوانات با آزمون ماز بعلاوه ای شکل مرتفع (EPM) مورد سنجش قرار گرفتند. برای ارزیابی اثرات خواب آوری و آرام بخشی، از آزمون القاء خواب با کتامین استفاده شد و زمان شروع خواب و مدت زمان خواب ثبت گردید.

یافته ها: نتایج ما نشان داد که عصاره آبی گیاه به لیمو (۱۰ mg/kg) مدت زمان اقامت در بازوهای باز را افزایش و مدت زمان اقامت در بازوهای بسته را نسبت به گروه کنترل کاهش داد. عصاره آبی گیاه به لیمو با دوز ۱۰۰ mg/kg باعث کاهش شروع زمان خواب و طولانی تر شدن مدت زمان خواب در مقایسه با گروه کنترل شد. تمامی دوزهای عصاره الکلی زمان شروع خواب را کاهش و مدت زمان آن را افزایش دادند.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان می دهد که گیاه به لیمو در مدل حیوانی دارای اثر ضد اضطراب و خواب آور می باشد.

واژه های کلیدی: آرام بخش، به لیمو، خواب آور، ضد اضطراب، عصاره هیدروالکلی، موش سوری

مقدمه

بی خوابی مزمن رنج می برند [۲]. بنزودیازپین ها که از طریق گیرنده های گابا عمل میکنند در راس داروهای تجویز شده برای این اختلالات هستند. اما این داروها دارای اثرات جانبی نامطلوب مانند کاهش تدریجی اثر دارو و حتی حالت اعتیاد و وابستگی می باشند [۳]. داروهای گیاهی علاوه بر مقرون به صرفه بودن، فاقد بسیاری از عوارض جانبی ناخواسته داروهای شیمیایی هستند. این امر یکی از دلایل استفاده روزافزون از داروهای گیاهی است.

گیاه به لیمو با نام علمی *Lippia citrodora* درختچه ای از تیره شاهپسند (verbenaceae)، بومی آمریکای

اختلالات اضطراب یکی از شایع ترین مشکلات روحی در جهان هستند، تا جایی که یک هشتم جمعیت جهان از اضطراب رنج میبرند [۱]. کمبود خواب راحت و سالم نیز از دیگر مشکلات است که بسیاری از مردم در سراسر دنیا آن را تجربه کرده اند به طوریکه ۱۰ تا ۲۰ درصد افراد بزرگسال از

* نویسنده مسئول مکاتبات: sahelmotaghi@uk.ac.ir

وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir

ijpp@phypha.ir

پست الکترونیکی:

جنوبی، نواحی شیلی، پرو و آرژانتین است که امروزه در اکثر کشورها کشت می شود. در ایران، این گیاه در شمال کشورمان بویژه در استان گلستان و همچنین در نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری کشت میشود [۴]. در طب سنتی گفته شده که برگ و سرشاخه های گلدار این گیاه، اثرات ضد اسپاسم و ضد تب دارد. همچنین می تواند سردرد، اضطراب و بی خوابی را کاهش دهد [۵، ۶]. به علاوه عصاره جدا شده از این گیاه و سایر گونه های آن مانند لیپیا آلبا (*Lippia alba*) و آلوئسیا پلی استاکیا (*Aloysia polystachya*) حاوی ترکیباتی مانند فلاونوئیدها می باشند که مشابه بنزودیازپینها، دارای میل ترکیبی به گیرنده های گابا هستند و لذا می توانند اثرات موجی مهار سیستم عصبی مرکزی شوند [۷، ۸]. با توجه به این که لیپیا سیتروودورا گونه ای است که در ایران به فراوانی رشد میکند و در طب سنتی از این گیاه برای درمان اضطراب و بیخوابی استفاده شده است، در مطالعه حاضر با کمک تست ماز بعلاوه ای شکل مرتفع و تست القای خواب با کتامین این اثرات بررسی شدند.

مواد و روش ها

در این مطالعه از موش های سوری نر با وزن ۲۰-۴۰ گرم استفاده شد. موش ها دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. درجه حرارت مکان در حد 22 ± 2 درجه سانتی گراد نگهداری می شد و سیکل روشنایی- تاریکی نیز ۱۲ ساعته بود. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی این پژوهش، به تایید کمیته اخلاق در پژوهش حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه باهنر کرمان مورخ ۹۳/۳/۱ رسید.

برگ های خشک شده ی لیپیا سیتروودورا از یک عطاری محلی خریداری شد و مشخصات تاکسونومیک گیاه توسط دکتر میرتاج الدینی رییس هرباریوم بخش زیست شناسی دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، تعیین هویت گردید. شماره سند شناسه گیاه در آن هرباریوم ۱۸۶۹ است.

عصاره های آبی و الکلی گیاه به لیمو در دانشکده داروسازی کرمان با روش خیساندن (maceration) تهیه شدند. برای این منظور مقدار ۵۰ تا ۱۰۰ گرم نمونه گیاهی ابتدا آسیاب و از الک با مش معین عبور داده شد. سپس بر حسب نوع عصاره به آن حلال آب یا اتانول ۸۰ درصد اضافه گردید تا کاملاً پودر گیاهی

را مرطوب نماید. بعد از حدود ۳۰ دقیقه مجدداً از همان حلال به پودر مرطوب شده اضافه گردید تا پودر در آن شناور گردد و به اندازه ی حدود ۸ تا ۱۰ سانتی متر سطح پودر گیاهی را بپوشاند. در مرحله بعد، به مدت نیم ساعت روی شیکر قرار گرفت و سپس ۲۴ ساعت در جای تاریک نگهداری شد. بعد از طی این مدت زمان، آن را از کاغذ صافی عبور داده و بدین ترتیب، عصاره جدا میشود. روی مواد باقیمانده مجدداً از حلال مورد نظر اضافه گردید. این عملیات برای دو تا سه مرتبه دیگر تکرار گردید. در نهایت عصاره های صاف شده در هر مرحله به هم اضافه شدند و به روش تقطیر در خلاء و با استفاده از روتاری، خشک و جمع آوری گردید.

قبل از آزمایش، دوزهای مختلف از عصاره های آبی و الکلی گیاه به لیمو (۱۰۰ mg/kg و ۱۰، ۱۰۰) با آب مقطر استریل تهیه می شد [۹، ۸]. حجم تزریق ۱۰ سی سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود. به گروه های اول تا ششم از حیوانات به ترتیب عصاره ی آبی و الکلی گیاه به لیمو با دوزهای ذکر شده تزریق گردید. گروه هفتم دیازپام (۲ mg/kg) و گروه هشتم به عنوان گروه کنترل، تنها حلال داروها یعنی آب مقطر استریل را دریافت کرد. تمام تزریقات به صورت داخل صفاقی و ۴۵ دقیقه قبل از شروع آزمایش انجام شدند.

به منظور سنجش اضطراب از آزمون ماز بعلاوه ای شکل مرتفع استفاده شد. دستگاه ماز بعلاوه ای شکل مرتفع، یکی از مشهورترین روش های سنجش اضطراب در حیوانات است که از دو بازوی بسته (۵ × ۱۵ × ۳۰ cm) و دو بازوی باز (۵ × ۲/۵ × ۳۰ cm) عمود بر هم تشکیل شده است. بازوهای باز و بسته با کمک یک صفحه مرکزی (۵ × ۵ cm) به هم متصل شده اند.

دیواره های بازوهای بسته و کف ماز به رنگ مشکی و از جنس چوب است. دیواره بازوهای باز از جنس طلق و جهت جلوگیری از سقوط موش است. ارتفاع ماز از سطح زمین ۵۰ cm و در فاصله یک متری از بالای مرکز دستگاه یک لامپ صد واتی برای روشن کردن بازوها بود. کلیه آزمایش ها در محیط ساکت و بدون آلودگی صوتی انجام شد.

در ابتدا هر موش در مرکز ماز و رو به بازوی بسته قرار گرفت و سپس به مدت ۵ دقیقه تعداد ورود و مدت زمان توقف در هر بازو ثبت و جهت سنجش اضطراب درصد مدت زمان اقامت در بازوهای باز از کل زمان حضور در بازوهای باز و

یافته‌ها

اثرات عصاره‌ی آبی و الکلی گیاه به لیمو بر پارامترهای سنجش اضطراب در آزمون ماز بعلاوه ای شکل مرتفع

عصاره‌ی آبی گیاه به لیمو اثری بر درصد تعداد ورود به بازوهای باز و بسته در مقایسه با گروه کنترل نداشت. اما دیازپام تعداد ورودها به بازوی باز را افزایش داده و تعداد ورودها را در بازوهای بسته در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد ($p < 0.001$). تاثیر تمامی دوزهای عصاره آبی بر روی این دو پارامتر به طور معنی دار کمتر از دیازپام بود (جدول ۱).

عصاره آبی با دوز ۱۰ mg/kg سبب افزایش درصد مدت زمان اقامت در بازوهای باز در مقایسه با گروه کنترل شده ($p < 0.05$) و کاهش درصد مدت زمان اقامت در بازوهای بسته شد ($p < 0.05$). دیازپام نیز این اثرات را نشان داد ($p < 0.001$, جدول ۱). تاثیر دوز ۱ mg/kg بر درصد مدت زمان اقامت در بازوهای باز به طور معنی دار کمتر از دیازپام بود. دوزهای ۱ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg نسبت به دیازپام، به طور معنی دار درصد مدت زمان اقامت را در بازوهای بسته را افزایش دادند (جدول ۱).

عصاره‌ی الکلی گیاه به لیمو تاثیری بر پارامترهای سنجش اضطراب در آزمون ماز بعلاوه ای شکل مرتفع نداشت. اثربخشی کمتر تمامی دوزهای عصاره الکلی نسبت به دیازپام معنی دار بود (جدول ۲).

بسته، درصد ورود به بازوهای باز از کل ورودها به بازوهای باز و بسته، درصد مدت زمان اقامت در بازوهای بسته از کل زمان حضور در بازوهای باز و بسته و درصد ورود به بازوهای بسته از کل ورودها به بازوهای باز و بسته محاسبه گردید [۱۰].

برای ارزیابی اثرات آرام بخشی و خواب آوری از آزمون الفا خواب با کتامین استفاده شد. بدین منظور به گروه‌های ۷ تایی از موش‌های سوری ابتدا به صورت داخل صفاقی دارو (شامل عصاره‌های آبی یا الکلی گیاه به لیمو با دوزهای ۱۰، ۱۰۰ و ۱، آب مقطر و دیازپام ۲ mg/kg) تجویز میشد و بعد از گذشت ۳۰ دقیقه داروی کتامین (ساخت آلمان شرکت Rotexmedica) به صورت داخل صفاقی (۱۰۰ mg/kg) تزریق شد [۱]. سپس هر ۳۰ ثانیه یک بار موش به پشت بر روی یک سطح V شکل که هر سطح آن با افق زاویه‌ی ۴۵ درجه و با یکدیگر زاویه ۹۰ درجه می ساختند، قرار می گرفت. اولین باری که موش دو بار متوالی نمی‌توانست سه دست و پا را به سمت شکمی برگرداند بعنوان زمان شروع خواب در نظر گرفته شد. سپس موش از این سطح به قفس منتقل شده و پس از ۱۵ دقیقه مجدداً به زاویه برگردانده می شد. اولین بار که موش دو بار متوالی توانست سه دست و پا را برگرداند، پایان خواب محسوب می شد. در این تست زمان شروع خواب و طول مدت خواب، ثبت شد.

داده‌ها با کمک نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار نمایش داده شدند. تست آماری مورد استفاده آنالیز واریانس یک طرفه و تست تکمیلی دانکن و توکی بود. ($p < 0.05$) به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

جدول ۱- اثر تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف عصاره الکلی گیاه به لیمو بر پارامترهای اضطراب در ماز به علاوه ای شکل مرتفع در موش سوری.

گروه‌های مورد آزمایش	درصد تعداد ورود به بازوهای باز	درصد مدت زمان اقامت در بازوهای باز	درصد تعداد ورود به بازوهای بسته	درصد مدت زمان اقامت در بازوهای بسته
کنترل	$46/17 \pm 1/88$	$50/77 \pm 2/52$	$52/81 \pm 1/88$	$47/55 \pm 1/4$
۱ (mg/kg)	$50/70 \pm 2/12^e$	$51/77 \pm 3/37^f$	$49/30 \pm 2/12^e$	$48/21 \pm 3/37^f$
۱۰ (mg/kg)	$55/06 \pm 6/20^d$	$67/53 \pm 5/45^a$	$44/93 \pm 6/20^d$	$32/46 \pm 5/45^a$
۱۰۰ (mg/kg)	$51/02 \pm 4/07^e$	$60/77 \pm 3/25^d$	$48/96 \pm 4/07^e$	$39/21 \pm 3/25^d$
دیازپام (۲ mg/kg)	$76/48 \pm 6/52^c$	$81/46 \pm 5/95^c$	$22/51 \pm 6/52^c$	$18/53 \pm 5/95^c$

نتایج بصورت میانگین $\pm$ خطای معیار نمایش داده شده‌اند. a: $p < 0.05$ و b: $p < 0.01$; c: $p < 0.001$; d: $p < 0.05$ ؛ e: $p < 0.01$ ؛ f: $p \leq 0.001$ در مقایسه با گروه دیازپام.

جدول ۲- اثر تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف عصاره الکلی گیاه به لیمو بر پارامترهای اضطراب در ماز به علاوه ای شکل مرتفع در موش سوری.

گروه‌های مورد آزمایش	درصد تعداد ورود به بازوهای باز	درصد مدت زمان اقامت در بازوهای باز	درصد تعداد ورود به بازوهای بسته	درصد مدت زمان اقامت در بازوهای بسته
کنترل	۳۵/۴۲ ± ۲/۸۶	۳۰/۸۲ ± ۷/۱۰	۶۴/۹۶ ± ۳/۲۵	۶۹/۱۶ ± ۷/۱۰
۱ (mg/kg)	۴۸/۱۸ ± ۳/۵۷ ^f	۵۴/۳۹ ± ۲/۴۶ ^e	۵۱/۸۱ ± ۳/۵۶ ^f	۴۵/۵۹ ± ۲/۴۶ ^e
۱۰ (mg/kg)	۴۷/۰۷ ± ۱ ^f	۵۲/۵۹ ± ۲/۰۷ ^e	۵۲/۹۱ ± ۱ ^f	۴۷/۳۹ ± ۲/۰۷ ^e
۱۰۰ (mg/kg)	۵۸/۰۲ ± ۳/۵۸ ^d	۵۹/۸۶ ± ۷/۵۹ ^d	۴۱/۹۷ ± ۳/۵۸ ^d	۴۰/۱۳ ± ۷/۵۹ ^d
دiazepam (۲ mg/kg)	۷۶/۴۸ ± ۶/۵۳ ^c	۸۱/۴۶ ± ۵/۹۵ ^c	۲۳/۵۱ ± ۶/۵۳ ^c	۱۸/۵۳ ± ۵/۹۵ ^c

نتایج بصورت میانگین ± خطای معیار نمایش داده شده اند. a: $p < 0.05$ و c: $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل، d: $p < 0.05$ ، e: $p < 0.01$ و f: $p \leq 0.001$ در مقایسه با گروه Diazepam.

اثرات عصاره ی آبی و الکلی گیاه به لیمو بر شروع و مدت زمان خواب در تست القای خواب با کتامین

در مقایسه با گروه کنترل، Diazepam زمان شروع خواب را کاهش ($p < 0.05$) و مدت زمان آن را طولانی کرد ($p < 0.001$). عصاره آبی گیاه به لیمو با دوز ۱۰۰ mg/kg باعث کاهش شروع زمان خواب و طولانی تر شدن مدت زمان خواب در مقایسه با گروه کنترل شد ($p < 0.05$)، نمودارهای ۱ و ۲. با این وجود تاثیر این دوز و سایر دوزها در افزایش مدت زمان خواب، در مقایسه با Diazepam به طور معنی دار کمتر بود (نمودار ۲).

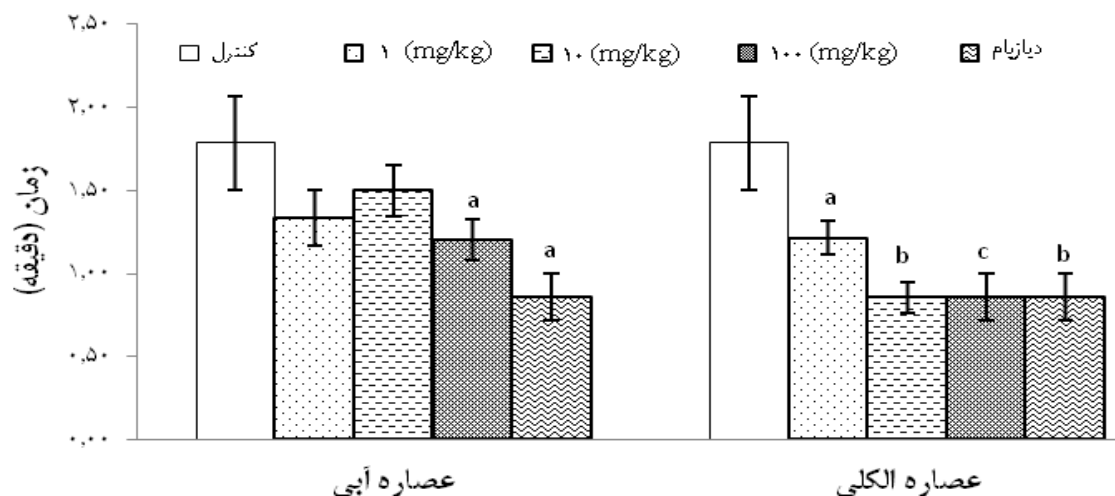
همه دوزهای عصاره الکلی به لیمو زمان شروع خواب را کاهش و مدت زمان خواب را به طور معنی دار در مقایسه با

گروه کنترل افزایش دادند (نمودارهای ۱ و ۲). تاثیر دوزهای ۱۰ و ۱۰۰ عصاره الکلی روی شروع زمان خواب مشابه Diazepam بود.

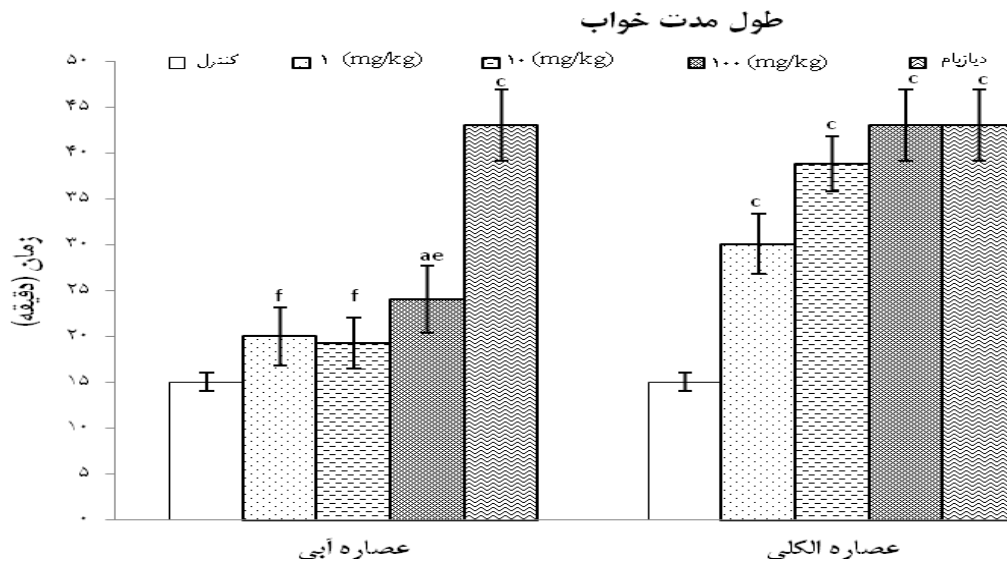
بحث

نتایج ما نشان داد که عصاره آبی گیاه به لیمو (۱۰ mg/kg) مدت زمان اقامت در بازوهای باز را افزایش و مدت زمان اقامت در بازوهای بسته را کاهش میدهد. همچنین عصاره آبی گیاه به لیمو با دوز ۱۰۰ mg/kg و تمامی دوزهای عصاره الکلی باعث کاهش شروع زمان خواب و طولانی تر شدن مدت زمان خواب در مقایسه با گروه کنترل شد. راگون و همکاران نیز در سال ۲۰۱۰ با کمک آزمون فضای باز (open field) که آزمونی

زمان شروع خواب



نمودار ۱- اثر دوزهای مختلف عصاره های آبی و الکلی گیاه به لیمو بر روی زمان شروع خواب در آزمون القا خواب با کتامین. نتایج بصورت میانگین ± خطای معیار نمایش داده شده اند. a: $p < 0.05$ ، b: $p < 0.01$ و c: $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل.



نمودار ۲- اثر دوزهای مختلف عصاره های آبی و الکلی گیاه به لیمو بر روی طول مدت خواب در آزمون القا خواب با کتامین. نتایج بصورت میانگین $\pm$ خطای معیار نمایش داده شده اند. a: ۰/۰۵، b: ۰/۰۱، c: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل، d: $p < ۰/۰۱$ و e: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه دیازپام.

می کنند و ممکن است دفعات ورود به بازوهای باز افزایش یابد. همچنین رفتار ارزیابی خطر نیز کاهش پیدا می کند. گیرنده های یونوتروپیک گابا، کانالهای دریچه دار وابسته به لیگاند کلر هستند که مهار سریع انتقال نورونی را در مغز میانجیگری می کنند. بسیاری از ترکیبات شیمیایی گیاهان که در درمان اضطراب و بی خوابی موثر می باشند از طریق این گیرنده ها و سیستم گابارژیک عمل می کنند [۱۴].

عصاره های تولید شده از گیاه به لیمو دارای سه دسته مهم از ترکیبات طبیعی مانند ایریدوئیدها (iridoids)، فلاوونوئیدها (flavonoids) و فنیل پروپانوئیدها (phenylpropanoids) هستند. از میان فلاوونوئیدها ترکیبات لوتئولین (۲۱ دی گلوکورونید در عصاره ی آبی گزارش شده اند. همچنین فلاوونوئید آپیجنین (apigenin) در دم کرده گیاه به لیمو حضور دارد [۱۵]. فلاوونوئیدها بر جایگاه های متفاوتی از گیرنده های گابا اثر میکنند و می توانند به عنوان تعدیل کننده های آلوستریک منفی، مثبت و یا خنثی عمل کنند و حتی گاهی عمل سایر آگونیست های آلوستریک را تعدیل نمایند [۱۴]. بعنوان مثال مشخص شده است که فلاوونوئید آپیجنین تمایل شدیدی به جایگاه بنزودیازپینی گیرنده های GABA_A دارد، بنابراین به عنوان لیگاند برای گیرنده های بنزودیازپینی مرکزی عمل می کند و لذا می تواند اثرات ضد اضطرابی و آرام بخشی ملایم ایجاد می کند [۱۶]. در نتیجه اثرات ضد اضطرابی مشاهده شده در عصاره آبی می تواند مربوط

دیگر برای سنجش اضطراب است، نشان دادند که عصاره آبی این گیاه با دوزهای ۱ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم دارای اثرات آرام بخشی و کاهندگی فشار خون است [۵]. بزرگمهر و همکاران در سال ۲۰۱۲ مجدداً با کمک همین تست نشان دادند که عصاره الکلی به لیمو با دوز های ۱۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم نیز اثرات آرام بخشی دارد [۹]. سایر کارهای انجام شده در این زمینه عبارتند از مطالعه ای که آکانمو و همکاران در سال ۲۰۰۲ انجام دادند که نشان داد عصاره آبی گیاه به لیمو با دوز های ۷۵۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش شروع زمان خواب و افزایش طول مدت خواب در تست القای خواب با باربیتورات میشود [۱۱]. اثرات ضد اضطرابی و آرام بخشی توسط سایر گونه های این گیاه مانند لبیا پلی استاکیا و آلبا نیز نشان داده شده است [۸-۶]. در ماز بعلاوه ای شکل مرتفع، امنیت حیوانات بوسیله بازوی های بسته تامین می شود، ولی بازوهای باز برای کاوش ارزشمند هستند [۱۲]. رفتار جستجوگرانه، باعث می شود تا موش در بازوهای باز حرکت کند در حالی که احساس پرهیز از مکان های باز، روشن و مرتفع که بدلیل اضطراب اتفاق می افتد حیوان را وا می دارد تا بیشتر زمانش را در بازوهای بسته بگذراند و لذا حیوان تمایل بیشتری به بازوهای بسته دارد [۱۳]. بعد از درمان با داروهای ضد اضطرابی مانند دیازپام، که بر گیرنده های بنزودیازپینی واقع بر رسپتورهای گابا اثر می گذارند، حیوانات زمان بیشتری را در بازوهای باز سپری

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که گیاه به لیمو دارای اثرات ضد اضطرابی و خواب آوری است، با این وجود، پژوهش‌های بیشتر و استفاده از نمونه های کلینیکی تضمین کننده توانایی درمانی این گیاه است.

سپاسگزاری

این تحقیق از محل اعتبارات دانشگاه شهید باهنر کرمان با کد ۳۱۱/۲۴۳۳۵۴ تأمین مالی شده است.

تضاد منافع

این مقاله تضاد منافی ندارد.

سهم نویسندگان

س.م: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه، آنالیز آماری و نگارش مقاله؛ و.م: انجام مطالعه، کمک در نگارش مقاله؛ ح.ج: کمک در طراحی مطالعه؛ م.م: تعیین هویت و شناسایی گونه گیاه

فهرست منابع

- [1] Singh N, Kaur S, Bedi PMS, Kaur D, Anxiolytic effects of *Equisetum arvense* Linn. extracts in mice. *Indian J Exp Biol* 49 (2011) 352- 356.
- [2] Lamberg L, Insomnia shows strong link to psychiatric disorders. *Psychiatr News* 40 (2005) 21-23.
- [3] Shafeen S, Reddy S, Arafath S, Nagarjuna S, Reddy P, Evaluation of antianxiety and antidepressant activity of *Cassia occidentalis* leaves. *Asian J Pharm Clin Res* 5 (2012) 47-50.
- [4] Ghaemi E, Korshidi D, Moradi A, Seifi A, Mazandarani M, Bazori M, Effect of *Lippia citrodora* alcoholic extract on cutaneous lesions caused by *Staphylococcus aureus* in animal model. *Iran J Med Aromat Plants* 22 (2011) 242-249.
- [5] Ragone MI, Sella M, Pastore A, Consolini AE, Sedative and cardiovascular effects of *Aloysia citrodora* palau on mice and rats. *Lat Am J Pharm* 29 (2010) 79-86.
- [6] Vale TG, Mats FJA, De lima TCM, Viana GSB, Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown chemotypes. *J Ethnopharmacol* 167 (1999) 127-133.
- [7] Hatano VY, Torricelli AS, Giassi ACC, Coslope LA,

به این ترکیبات باشد. در این مطالعه دوز بالای عصاره آبی و تمامی دوزهای عصاره الکلی باعث کاهش شروع زمان خواب و طولانی تر شدن مدت زمان خواب در مقایسه با گروه کنترل شدند. بنابراین ممکن است مواد فیتوشیمیایی دیگری محلول در آب و الکل وجود داشته باشند که از طریق اثر بر مکان‌های تعدیل گر دیگر در گیرنده های $GABA_A$ و یا حتی از طریق اثر بر مکانیسم‌های دیگر مسئول اثرات مشاهده شده از این گیاه باشند. در این خصوص مشخص شده است که فلاونوئید سیرسیلیول (cirsiliol)، اثرات خواب آوری دارد ولی فاقد اثرات ضد اضطرابی و شل کنندگی عضلانی است. سیرسیلیول یک لیگاند رقابتی ضعیف گیرنده های بنزودیازپینی است [۱۷]. فلاونوئیدهایی مانند هیسپیدولین (hispidolin)، جاکوسیدین (Jaceosidin)، سیرسیماریتین (cirsimaritin)، سیرسیلینئول (Cirsilineol) و همچنین ترکیبات ورباسکوزید، در عصاره الکلی گیاه به لیمو حضور دارند [۱۸]. در یک مطالعه برون تن فلاونوئیدهای موجود در عصاره متانولی مریم گلی، آپیجنین (Apigenin)، هیسپیدولین (hispidolin)، سیرسیماریتین (cirsimaritin) به گیرنده‌های بنزودیازپینی مغز انسان متصل شدند [۱۹]. اثرات ضد اضطرابی و خواب آوری این گیاه نیز گزارش شده است [۲۰].

- Viana MB, Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from *Lippia alba* and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze. *Braz J Med Biol Res* 45 (2012) 238-243.
- [8] Mora S, Diaz-veliz G, Millan R, Lungenstrass H, Quiros S, Coto-morales T, Hellion-ibarrola MC, Anxiolytic and antidepressant-like effects of the hydroalcoholic extract from *Aloysia polystachya* in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 82 (2005) 373-378.
- [9] Bozorgmehr B, Mojab F, Faizi M, Evaluation of sedative-hypnotic effect of ethanolic extract of five medicinal plants; *Nepeta menthoides*, *Matricaria chamomilla*, *Asperugo procumbens*, *Lippia citrodora* and *Withania somnifera*. *Res Pharm Sci* 7 (2012) S831.
- [10] Lister RG, The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacol* 92 (1987) 180-185.
- [11] Akanmu MA, Honda K, Inoue S, Hypnotic effects of total aqueous extracts of *Vervain hastata* (Verbenaceae) in rats. *Psychiatry Clin Neurosci* 56 (2002) 309-310.
- [12] Salum C, Morato S, Roque-da-Silva AC, Anxiety-like behavior in rats: a computational model. *Neural Netw* 13 (2000) 21-29.
- [13] Giddings JM. *Modeling the behavior of rats in an elevated plus-maze* [Doctoral dissertation]. Acadia Univ., 2002.

- [14] Johnston GA, Flavonoid nutraceuticals and ionotropic receptors for the inhibitory neurotransmitter GABA. *Neurochem Int* 89 (2015) 120-125.
- [15] Billia AR, Giomi M, Innocenti M, Gallori S, Vincieri FF, HPLC–DAD–ESI–MS analysis of the constituents of aqueous preparations of verbenas and lemon verbenas and evaluation of the antioxidant activity. *J Pharm Biomed Anal* 46 (2008) 463-470.
- [16] Sarris J, McIntyre E, Camfield DA, Plant-based medicines for anxiety disorders. *CNS Drugs* 27 (2013) 207–219.
- [17] Viola H, Wasowski C, Marder M, Wolfman C, Paladini AC, Medina JH, Sedative and hypnotic properties of *Salvia guaranitica* St. Hil. and of its active principle, cirsiolol. *Phytomedicine* 4 (1997) 47-52.
- [18] Valentao P, Andrade PB, Areias F, Ferreres F, Seabra RM, Analysis of vervain flavonoids by HPLC/Diode Array detector method. Its application to quality control. *J Agric Food Chem* 47 (1999) 4579- 4582.
- [19] Kavvadias D, Monschein V, Sand P, Riederer P, Schreier P, Constituents of sage (*Salvia officinalis*) with in vitro affinity to human brain benzodiazepine receptor. *Planta Med* 69 (2003) 113-117
- [20] Motaghi S, Teimouri M, Investigation of anxiolytic and hypnotic effects of aqueous and hydroalcoholic extracts of *salvia officinalis* in adult mice. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 144-151 [in Persian].

Research paper

Investigation of anxiolytic and hypnotic effects of hydroalcoholic extracts of Lemon Verbena in mice

Vahdane Mohamadi-Pour¹, Sahel Motaghi^{1*}, Hossein Jonaidi¹, Seied Mansour Mirtadjadi²

1. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2. Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

Received: 19 August 2017

Accepted: 20 September 2017

Abstract

Background and aim: Benzodiazepines, which act via gama-aminobutyric acid (GABA) chloric channels are among the main drugs used for treatment of anxiety. Lemon Verbena is a herbal medicine, which contains compounds such as flavonoids, which similar to benzodiazepines have affinity to GABA receptors. Lemon verbena is used for treatment of anxiety and insomnia in folk medicine. In this study, we examined possible anti-anxiety and sedative effect of this plant.

Methods: Aqueous and alcoholic extracts of Lemon Verbena (1, 10 and 100 mg/kg), distilled water and diazepam (2 mg/kg) were injected intraperitoneally to groups of 7 to 8 mice. For investigating the anxiolytic effects, the animals were tested by elevated plus maze (EPM) 45min thereafter. For evaluating hypnotic and sedative effects, we used ketamine induced sleeping time test and onset and duration of sleep were recorded.

Results: Aqueous extract of Lemon Verbena (10 mg/kg) increased time spent in open arms and decreased time spent in closed arms compared to control group. Aqueous extract of Lemon Verbena (100 mg/kg) also reduced onset of sleep and increased sleep duration compared to control group. All doses of alcoholic extract reduced onset of sleep and increased sleep duration.

Conclusion: This study shows that lemone verbena possesses anti-anxiety and hypnotic activity in animal model.

Keywords: Anxiolytic, Hydroalcoholic extract, Hypnotic, Lemone verbena, Sedative, Mouse

Please cite this article as follows:

Mohamadi-Pour V, Motaghi S, Jonaidi H, Mirtadjadi SM, Investigation of anxiolytic and hypnotic effects of hydroalcoholic extracts of Lemon Verbena in mice. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 177-184.

*Corresponding author e-mail: Sahelmotaghi@gmail.com

Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>

E-mail: ijpp@phypha.ir