

بررسی اثرات ضد اضطرابی گیاه بارهنگ و نقش احتمالی سیستم گابا آرژیک در این اثرات در موش های صحرایی

علی مجتهدین

استادیار فیزیولوژی، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی مغان، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. a_mojtahedin@uma.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۵/۴/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: اضطراب یکی از اختلالات روانی شایع در بین جمعیت های انسانی محسوب می گردد. با توجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی مورد استفاده در درمان آن ها، این مطالعه با هدف بررسی عصاره هیدروالکلی برگ بارهنگ بر سطح اضطراب در موش های صحرایی نر انجام گردید.

روش کار: در این مطالعه تجربی از ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شد. حیوانات در گروه های ۶ تایی شامل گروه کنترل منفی (سالمین نرمال)، گروه کنترل مثبت (دیازپام ۱ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن) و گروه های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی برگ بارهنگ (مقادیر ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن) تقسیم شدند. جهت ارزیابی اضطراب از آزمون ماز مرتفع صلیبی شکل استفاده گردید. داده ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی دانکن در سطح معنی داری $P < 0.05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که عصاره هیدروالکلی برگ بارهنگ در مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن موجب بروز اثرات ضد اضطرابی در آزمون ماز مرتفع صلیبی شکل و مقدار ۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن به طور معنی داری ($P < 0.05$) نسبت به گروه کنترل سالمین موجب کاهش سطح اضطراب شد و نتایجی مشابه اثرات ضد اضطرابی دیازپام را نشان داد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می رسد عصاره هیدروالکلی برگ بارهنگ به دلیل دارا بودن ترکیبات فلاونوئیدی اثرات ضد اضطرابی داشته که این اثر احتمالاً از طریق سیستم گابا آرژیک صورت می پذیرد.

واژه های کلیدی: بارهنگ، اضطراب، سیستم گابا آرژیک، ماز مرتفع صلیبی شکل، موش صحرایی.

مقدمه

است به یکی از انواع اضطراب پاتولوژیک تبدیل شده و نیاز به درمان داشته باشد. این شرایط معمولاً به تجربیات زندگی پر استرس مربوط است، به ویژه زمانی که استرس ها مزمن و آسیب زا باشند. ظاهراً استرس به عنوان یک عامل مستعد کننده و تسریع کننده اضطراب است (۳۲). اضطراب با علائم جسمی و نشانه های بالینی مثل تکیکاردی، سر درد، سرگیجه، تهوع یا استفراغ، رنگ پریدگی، اختلال در تنفس و غیره بروز می کند. این علائم به علت درگیری واکنش های هورمونی، عضلانی و سیستم قلبی- عروقی در واکنش جنگ و گریز می باشد (۲۷). مطالعات نشان می دهد در بروز

اضطراب از اختلالات روانی رایج در انسان است که خطری نامعلوم و مبهم را تداعی می کند (۲۶). اضطراب نوعی پاسخ درونی به شرایط تهدید کننده موقعیت های مادی و معنوی افراد است (۲۸). اضطراب باعث کاهش کیفیت زندگی و افزایش مشکلات جسمانی و اختلالات عملکردی یا بیماری های مزمن می گردد (۵۱). شیوع اضطراب در طول زندگی زنان ۳۰/۵ درصد و در مردان ۱۹/۲ درصد گزارش شده است (۵۲). تصور می شود اضطراب یک واکنش طبیعی به استرس باشد و به فرد توان مواجه شدن با شرایط دشوار را می دهد؛ اما زمانی که شدت و مدت علائم اضطرابی طولانی شود، ممکن

اختلالات اضطرابی عوامل عصبی و هورمونی متعددی نظیر گابا، سروتونین، نوراپی نفرین، دوپامین، کوله سیستوکینین، فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین، هورمون تحریک کننده ملانوسیت، نوروپپتیدها، نورو استروئیدها و مراکز عصبی مختلفی مانند آمیگدال و هیپوکامپ دخالت دارند (۴۷، ۱۱). هیپوکامپ پستی نقش مهمی در کنترل اضطراب داشته و ارتباطات گسترده ای با سپتوم، لوکوس سرولئوس، هسته رافه، هیپوتالاموس، آمیگدال و بخش میانی پیش پیشانی دارد، که همگی از مراکز مهم کنترل اضطراب در مغز می باشند (۱۲). از طرفی اختلالات اضطرابی با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال مرتبط است (۴۴، ۳۶). سیستم نوروترانس میتری گابا ارژیک و سروتونرژیک به طور قابل توجهی در تنظیم سیستم اضطرابی نقش دارند (۲۷). نوروترانس میتر گابا مهم ترین نوروترانس میتر مهاری مغز می باشد و نقش بسیار مهمی در تعدیل اضطراب دارد، به طوری که فعال سازی گیرنده گابا سبب بهبود اختلالات اضطرابی می گردد (۳۲). گابا، دارای گیرنده های متنوعی از جمله نوع A است. گیرنده های نوع A کانال های کلری دریچه دار وابسته به گابا هستند که در صورت تحریک توسط گابا، باز شده و جریان رو به داخل یون های کلر اتفاق می افتد و به دنبال آن دیپولاریزاسیون در پتانسیل عمل نوروها کاهش یافته و اثرات تحریکی در نورو سرکوب می شوند و این امر موجب بروز اثرات ضد تشنجی و آرام بخشی و ضد اضطرابی می گردد (۲۴). در کنار محل اتصال نوروترانس میتر به گیرنده، محل های اتصالی که نقش تعدیل کننده دارند، نیز وجود دارد که به این محل ها داروهای مهم بالینی شامل بنزودیازپین ها، باربیتورات ها، اتانول، استروئیدهای فعال کننده عصبی و بی حس کننده ها متصل شده و موجب تنظیم و انجام اثرات مهاری گابا می شوند (۱۴). از سوی دیگر مشخص شده که مغز به دلیل مصرف بالای اکسیژن، یک عضو

بسیار آسیب پذیر نسبت به عوامل اکسید کننده می باشد. افزایش مصرف اکسیژن ممکن است منجر به استرس اکسیداتیو گردد. در داخل سلول، محصولات عادی متابولیسم اکسیژن، رادیکال های آزاد مثل سوپر اکسید و هیدروکسیل می باشند. به علاوه، دیگر مولکول ها نظیر پراکسید هیدروژن و پراکسی نیتريت قادر به تولید رادیکال های آزاد هستند. هم زمان بودن متابولیسم های فعال داخل سلولی سبب تولید Reactive Oxygen (ROS) و Reactive Nitrogen Species (RNS) می گردد (۱۹). استرس اکسیداتیو در اثر عدم تعادل بین میزان تولید ROS و RNS ایجاد می شود. حمله رادیکال های آزاد ROS و RNS سبب آسیب به سلول ها از طریق اکسید کردن پروتئین ها و لیپیدهای غشاء و هم چنین DNA می گردد. سلول های عادی دارای مکانیسم های متعدد برای حفاظت خود در مقابل این حملات می باشند. در کنار گلوکوتائون و ویتامین C و E، اصلی ترین دفاع سلولی از طریق آنزیم های اکسیداتیو و فلاونوئیدها است (۴۹). مصرف غذاهای غنی از فلاونوئیدها، محافظت کننده انسان علیه بیماری های مرتبط با استرس اکسیداتیو هم چون بیماری های قلبی و سرطان هستند (۹). فلاونوئیدهای موجود در غذاها و گیاهان دارویی می-بایست در دستگاه گوارش جذب شده و سپس از طریق سیستم گردش خون به مغز منتقل شوند به طوری که لازم است ابتدا از سد خونی-مغزی عبور نموده تا بتوانند اثرات خود را در سیستم عصبی مرکزی اعمال نمایند (۲۴). تاکنون ساختار بیش از ۵۰۰۰ نوع از فلاونوئیدهای گیاهی شرح داده شده و بسیاری از این فلاونوئیدها به عنوان لیگاند گیرنده گابا در سیستم عصبی مرکزی شناخته شده و عمل می کنند (۲۰). همان طور که ذکر شد داروهای ضد اضطرابی معمول شامل داروهای بنزودیازپینی است که سبب تسهیل عمل مهاری گابا می-شوند. هم چنین داروهای مهار کننده انتخابی باز جذب

عصاره هیدروالکلی برگ بارهنگ بر سطح اضطراب و تداخل آن با سیستم گابارژیک با استفاده از مدل ماز مرتفع صلیبی شکل در موش های صحرایی بررسی شد.

مواد و روش ها

حیوانات مورد استفاده

در این مطالعه تجربی از ۴۲ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم با سن ۱۴-۱۲ هفته استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد در قفس های مخصوص از جنس پلی پروپیلن در گروه-های ۶ تایی با درجه حرارت محیطی ۲۳-۲۰ سانتی گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعت (زمان شروع ۰۰:۰۷) با دسترسی آزادانه به آب و غذای پلتی استاندارد به جز در زمان آزمایش نگهداری شدند. یک هفته قبل از انجام آزمایش همه موش ها روزانه به مدت ۵ دقیقه نوازش شدند تا از استرس اضافی هنگام آزمایش ممانعت گردد. جهت سازگاری با محیط موش ها یک ساعت قبل از انجام آزمایش از محل نگهداری به اتاق تست آورده شدند و طی آزمایش و قبل از آن سعی شد که محیطی آرام و کم استرس برایشان فراهم شود. کلیه آزمایش ها روی حیوانات با رعایت اصول اخلاقی و ثبت شده بین-المللی کار با حیوانات آزمایشگاهی و مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت انجام شد.

تهیه عصاره

جهت تهیه عصاره ابتدا برگ خشک گیاه بارهنگ آسیاب گردید. سپس به ازای هر ۱۰ گرم پودر ۱۰۰ میلی لیتر الکل اتیلیک ۷۰ درصد اضافه نموده و به مدت ۷۲ ساعت در یک محیط تاریک خیسانده شد. پس از سپری شدن زمان، عصاره پس از عبور از کاغذ صافی واتمن شماره ۱ روی پلیت گسترده تا در دمای اتاق حلال تبخیر شده و با تراشیدن آن، پودر عصاره تهیه و تا زمان استفاده در یخچال نگهداری گردید. از نرمال سالین برای انحلال پودر خشک شده عصاره استفاده شد (۲).

تعیین سمیت حاد عصاره (LD₅₀)

سروتونین که در درمان اختلال ترس اجتماعی و اختلال اضطرابی عمومی استفاده می شوند و دسته دیگر که بلوکرهای بتا آدرنژیک می باشند، اثرات آدرنالین و نورآدرنالین را در بدن کاهش می دهند (۳۲، ۳۰). استفاده از چنین داروهایی به ویژه بنزودیازپین ها به دلیل داشتن عوارض جانبی، دارای محدودیت می باشد. از این عوارض می توان به اختلالات روان پزشکی، واکنش های آلرژیک، خواب آلودگی، گیجی ذهنی، خستگی، حالت تهوع، مشکلات هماهنگی، ضعف عضلانی، تغییر در وزن بدن، کاهش قوای جنسی و اعتیاد آوری اشاره نمود (۳۷). از طرفی استفاده از گیاهان دارویی در کاهش اضطراب و بهبود اختلالات خواب از قدیم نیز مرسوم بوده است (۳۲). یکی از گیاهان دارویی که در طب سنتی مورد استفاده قرار می گیرد بارهنگ (*Plantago major*) از خانواده Plantaginaceae می باشد. مطالعات انجام گرفته بر روی ترکیبات شیمیایی موجود در گیاه بارهنگ نشان می دهد که برگ بارهنگ حاوی گروه های فنلی، گروه های ارگانیک اسید، فلاونوئیدها و ترپنوئیدها است. هم چنین برگ گیاه بارهنگ منبع غنی از اسیدهای چرب ضروری امگا-۶، امگا-۳، کاروتن ها و ویتامین C می باشد (۴۸، ۹). وجود چنین ترکیباتی موجب بروز خواص درمانی متعدد شده است. از جمله این اثرات می-توان به افزایش کارایی سیستم ایمنی، اثرات محافظت کننده کبدی، اثرات ضد اسهالی، اثرات ضد دردی، اثرات آنتی اکسیدانی، اثرات ضد سرطانی، فعالیت سایتوتوکسیک، اثرات ترمیم دهنده زخم، اثرات ضد التهابی، اثرات کاهنده خستگی، اثرات سم زدایی و دفع سموم خارجی، اثرات آنتی باکتریال، ضد مخمری و اخیراً اثرات ضد تشنجی بارهنگ اشاره نمود (۴۰، ۱۶، ۱۵، ۹). با توجه به این که در بررسی منابع و گزارش های علمی در خصوص اثرات ضد اضطرابی گیاه بارهنگ موردی مشاهده نشد، بنابراین در مطالعه حاضر اثرات

عنوان عوامل استاندارد ارزیابی اضطراب بر اساس فرمول زیر محاسبه شد:

$$= \frac{\text{درصد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی باز}} \times 100$$

۱۰۰ ×

$$= \frac{\text{درصد زمان سپری شده در بازوی باز}}{\text{مدت زمان سپری شده در بازوی باز}} \times 100$$

×۱۰۰

داده های به دست آمده در این پژوهش با استفاده از نرم افزار SPSS 19 و آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و سپس آزمون تعقیبی دانکن تجزیه و تحلیل شدند. نتایج به صورت میانگین و انحراف استاندارد (Mean±S.E.M) نشان داده شده و در سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

سمیت حاد (LD₅₀): در حیواناتی که عصاره الکلی به صورت داخل صفاقی تزریق شده بود پس از ۴۸ ساعت مرگ و میر مشاهده نشد. LD₅₀ این عصاره در این تحقیق صفر بود. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد عصاره هیدروالکلی بارهنگ در مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن باعث افزایش معنی دار ($P < 0.05$) در تعداد دفعات ورود به بازوی باز نسبت به گروه کنترل سالین گردید. به طوری که مقدار ۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن نسبت به سایر مقادیر افزایش بیشتری در تعداد دفعات ورود به بازوی باز نسبت به مقادیر ۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم نشان داد که این اثر مشابه اثرات دیازپام بود و این امر نشان گر کاهش اضطراب در حیوان به طور قابل توجه نسبت به سایر مقادیر بود. از طرفی مقدار ۲۵ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن تأثیر معنی داری نداشت (نمودار ۱). هم چنین مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش مدت زمان

پس از تزریق داخل صفاقی عصاره به گروه های مختلف، حیوانات به مدت ۴۸ ساعت تحت نظر قرار گرفته و نتیجه مرگ و میر ۴۸ ساعته بررسی شد.

گروه های آزمایشی

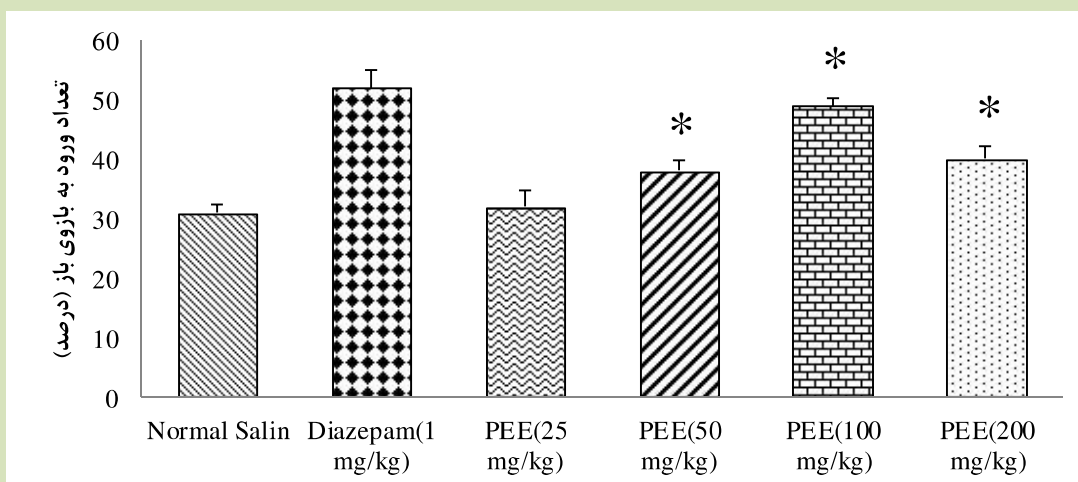
گروه اول: کنترل منفی (دریافت کننده سالین نرمال)، گروه دوم: کنترل مثبت (دریافت کننده دیازپام ۱ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن)، گروه سوم: دریافت کننده مقادیر مختلف عصاره (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن). محلول عصاره در تمامی گروه ها و سالین نرمال در گروه شاهد با حجم مساوی (۱ میلی لیتر به کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی و ۳۰ دقیقه قبل از آزمون تزریق شد (۵۰، ۸، ۵، ۲).

روش ارزیابی اضطراب

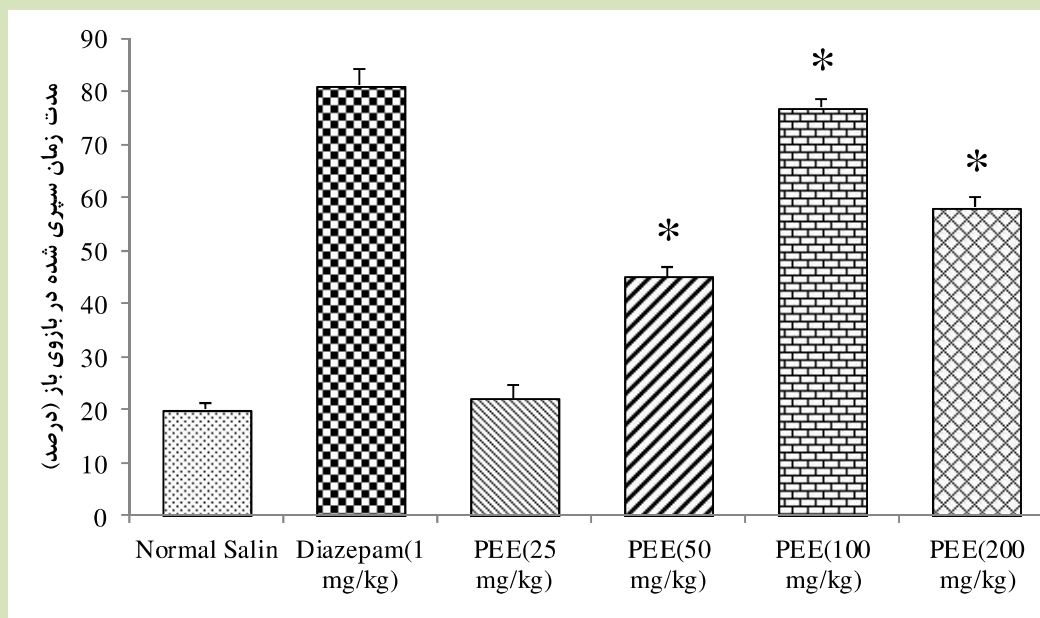
برای ارزیابی سطح اضطراب از دستگاهی به نام ماز مرتفع صلیبی شکل (Elevated Plus Maze) که مدل استاندارد جهت ارزیابی سطح اضطراب در جوندگان است، استفاده شد. این دستگاه از جنس چوب شامل دو بازوی باز (هر کدام به ابعاد ۱۰×۵۰ سانتی متر) و دو بازوی بسته (هر کدام به ابعاد ۱۰×۴۰×۵۰ سانتی متر) می-باشد، به طوری که بازوهای باز رو به روی هم و بازوهای بسته نیز مقابل هم قرار گرفته و به وسیله یک صفحه مرکزی (به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتی متر) در ارتباط بوده و در ارتفاع ۵۰ سانتی متر از سطح زمین قرار می گیرد. این مدل آزمون اضطراب با توجه به غیر شرطی بودن نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد. موش ها در آغاز آزمایش در محدوده مرکزی مربع شکل دستگاه رو به روی بازوی باز قرار گرفته و طی مدت ۵ دقیقه اجازه داشتند تا در بازوهای باز و بسته حرکت کنند (۳۵). در این مدت زمان سپری شده در هر کدام از بازوهای باز و بسته و تعداد دفعات ورود به هر یک از بازوهای باز و بسته به صورت جداگانه ثبت گردید (۴۳). درصد زمان سپری شده در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز به

داری نداشت. از طرفی نتایج مربوط به تأثیر عصاره به مقدار ۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن در مدت زمان سپری شده در بازوی باز مشابه اثرات دیازپام بود (نمودار ۲).

سپری شده در بازوی باز نسبت به گروه کنترل سالیین شد، به طوری که مقدار ۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش معنی دار ($P < 0.05$) مدت زمان سپری شده در بازوی باز نسبت به سایر مقادیر است در حالی که مقدار ۲۵ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن تأثیر معنی



نمودار ۱- مقایسه اثر دوزهای مختلف عصاره برگ بارهنگ بر درصد تعداد ورود به بازوی باز در آزمون ماز مرتفع صلیبی شکل. (هر ستون نشان دهنده Mean \pm S.E.M است.) * نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه کنترل سالیین نرمال است.



نمودار ۲- مقایسه اثر دوزهای مختلف عصاره برگ بارهنگ بر درصد مدت زمان سپری شده در بازوی باز در آزمون ماز مرتفع صلیبی شکل. (هر ستون نشان دهنده Mean \pm S.E.M است.) * نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه کنترل سالیین نرمال است.

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد تزریق داخل صفاقی عصاره هیدروالکلی برگ بارهنگ به مقدار ۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن به طور معنی داری سبب افزایش درصد مدت زمان حضور در بازوی باز شد و هم چنین به طور معنی داری تعداد دفعات ورود به بازوی باز را در مقایسه با گروه کنترل سالین افزایش داد. شایان ذکر است که در آزمون ماز مرتفع صلیبی شکل، افزایش ورود به بازوهای باز و مدت زمان سپری شده در آن ها شاخص کاهش اضطراب در حیوان تلقی می شود و هر چه مدت زمان حضور در بازوهای باز بیشتر باشد، نشان دهنده اثرات ضد اضطرابی قوی تر داروی مورد نظر می- باشد (۵۳). بنابراین در پژوهش حاضر با توجه به تشابه اثرات عصاره با دیازپام به عنوان یک داروی ضد اضطراب بنزودیازپینی استاندارد، عصاره برگ گیاه بارهنگ اثر کاهشی بر رفتار اضطرابی نشان داد. تاکنون در ارتباط با اثرات ضد اضطرابی بارهنگ مطالعه ای صورت نگرفته است، اما بر اساس نتایج یک پژوهش عصاره هیدروالکلی بارهنگ تشنجات صرعی ناشی از تأثیر پنتیلن تترازول بر گیرنده های گابا را کاهش داده و احتمالاً از طریق تأثیر بر سیستم گابا، اثرات ضد صرعی نشان داده است (۹). تحقیقات نشان می دهند که وجود ترکیبات متنوع از جمله ترکیبات فنلی، ترپنوئیدها، فلاونوئیدها و ویتامین C در گیاه بارهنگ و خواص متعدد آن ها می تواند تا اندازه ای توجیه کننده اثر ضد اضطرابی گیاه باشد. یکی از ترکیبات ترپنوئیدی موجود در بارهنگ اسید اورسالیک است که توانایی عبور از سد خونی- مغزی را داشته و به دلیل اثر ضد استرس اکسیداتیوی در سیستم عصبی، دارای خاصیت ضد اضطرابی می باشد (۵). اسید فرولیک موجود در بارهنگ نیز که از فنل های طبیعی به شمار می رود، به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل نموده و اثرات ضد توموری در

سرطان سینه و کبد نشان داده است (۴۰). بر اساس نتایج یک پژوهش، اسید فرولیک به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی موجب کاهش مرگ سلولی در نورون های هیپوکامپ می گردد (۳۴). از طرفی در یک مطالعه اسید فرولیک مدت زمان بی تحرکی در آزمون های غوطه ور سازی دم و شنای اجباری را در موش های سوری کاهش داده و اثرات ضد افسردگی ایجاد نموده است. اسید فرولیک از طریق مهار فعالیت آنزیم MAO-A موجب افزایش مونوآمین ها می شود. با توجه به این که MAO نقش عمده ای در پاتوژنز اختلالات روانی به ویژه افسردگی و اضطراب دارد (۳۵)، بنابراین در پژوهش حاضر بارهنگ احتمالاً از این طریق اثرات ضد افسردگی و ضد اضطرابی ایجاد نموده است. در پژوهش های انجام گرفته به نقش ویتامین C در جلوگیری از افسردگی و اضطراب اشاره شده است. به طوری که تجویز سیستمیک (داخل صفاقی و خوراکی) و مرکزی (داخل بطن مغزی) ویتامین C در آزمون غوطه ور سازی دم در موش های سوری اثرات ضد افسردگی ایجاد نموده است (۳۹، ۳۸، ۱۷). بنابراین به نظر می رسد بخشی از اثرات ضد اضطرابی و ضد افسردگی گیاه بارهنگ می- تواند مربوط به وجود ویتامین C باشد. از طرفی مطالعات نشان می دهند فلاونوئیدها تمایل به اتصال به محل های بنزودیازپینی- گیرنده گابا A دارند و در نتیجه احتمالاً شبیه بنزودیازپین ها عمل کرده و با تقویت اثر مهارتی سیستم گابا ارژیک موجب بروز اثرات آرام بخشی، ضد تشنجی و ضد اضطرابی می شوند (۵۳، ۴۷-۴۵، ۳۱، ۲۹، ۲۴، ۲۲، ۱۸، ۱۴، ۱۳، ۱۰، ۷-۱). بررسی های انجام شده در آزمایش های الکتروفیزیولوژیک نشان می دهد، فلاونوئیدها از طریق دو مکانیسم مجزا بر روی گیرنده- های گابا A عمل می کنند. یک مکانیسم با تأثیر بر محل های بنزودیازپینی حساس به فلومازنیل با وابستگی بالا و دیگری از طریق تأثیر بر محل های بنزودیازپینی

بنزودیازپینی، مهار شده است. بنابراین این امر نشان دهنده تداخل احتمالی آپی جنین با محل اتصال بنزودیازپینی گیرنده گابا A می باشد (۲۱، ۲۵). از طرفی در مطالعه دیگری بیان شده که آپی جنین اثرات تعدیل کننده و تنظیمی دیازپام را افزایش داده است (۱۸). در یک پژوهش نشان داده شده که تجویز آپی جنین و دیازپام در آزمون ماز مرتفع صلیبی شکل در موش های صحرایی سبب افزایش مدت زمان حضور در بازوهای باز و افزایش دفعات ورود به بازوهای باز و در نتیجه اثرات ضد اضطرابی شده است (۳۳). با توجه به این که گیاه بارهنگ نیز حاوی فلاونوئیدهای متعدد از جمله آپی جنین به فراوانی می باشد (۴۸)، بنابراین نتایج پژوهش حاضر نشان می دهد، عصاره برگ بارهنگ احتمالاً از طریق تداخل با سیستم گابا آرژیک و وجود فلاونوئیدهایی نظیر آپی جنین و تأثیر آن بر گیرنده های بنزودیازپینی متصل به گیرنده گابا A، خواص ضد اضطرابی و آرام بخشی خود را اعمال نموده است. البته اثبات این امر نیازمند جدا نمودن هر یک از مواد مؤثر در گیاه و تحقیق اختصاصی بر روی هر یک از این مواد و نیز استفاده از مدل های حیوانی دیگر می باشد تا بتوان مکانیسم اثر آرام بخشی و ضد اضطرابی آن را مشخص نمود.

حساس به فلومازنیل با وابستگی پایین انجام می گیرد. در این میان فلاونوئیدهایی از قبیل کوئرستین (Quercetine) و آپی جنین (Apigenin) با مکانیسمی متفاوت اثرات ضد اضطرابی خود را بر روی گیرنده های گابا اعمال می کنند. آپی جنین قادر به عبور از سد خونی-مغزی بوده و به عنوان تنظیم کننده مثبت و آلوستریک از طریق تأثیر بر محل های بنزودیازپینی حساس به فلومازنیل با وابستگی پایین، سبب تقویت اثرات گابا بر روی گیرنده گابا A می شود و بر خلاف دیازپین ها وابستگی ایجاد نمی کند (۴۱، ۲۳، ۸). در مطالعات اخیر نشان داده شده آپی-جنین اثرات محافظت کننده در سمیت ناشی از بتا-آمیلوئید داشته و بنابر این می تواند در درمان بیماری آلزایمر مفید واقع شود. از طرفی آپی جنین اثرات آنتی-اکسیدانی در مدل تحریکی ناشی از کینات از طریق حذف متابولیت های اکسیژن در نورون های هیپوکامپ نشان داده است. هم چنین آپی جنین اثرات ضد افسردگی در مدل های مختلف رفتاری نشان داده است که در آن ها نقش سیستم نورآدرنرژیک، دوپامینرژیک و سروتونرژیک در فعالیت تعدیلی آپی جنین به اثبات رسیده است (۴۲). در یک بررسی مشخص شده است که آپی جنین به مقدار ۰/۶ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن موجب بروز اثرات آرام بخشی در موش های سوری گردیده که این اثرات توسط فلومازنیل، آنتاگونیست

منابع

شکل (Elevated plus Maze) در موش. فصلنامه گیاهان دارویی. دوره ۳. شماره ۲۷. ص ۳۶-۲۵.
 ۳- حسینی، ا.، عوض پور، ی. ۱۳۹۵. اثر عصاره هیدروآتانولی مویز بر سطح اضطراب در موش های کوچک آزمایشگاهی نر بالغ در مدل ماز صلیبی. فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری. شماره ۲. ص ۶۲-۵۷.
 ۴- خواجه پور، ل.، موسی پور، ف.، سید نژاد، م. ۱۳۹۳. دخالت سیستم آدرنرژیک در اثر ضد اضطرابی عصاره آپی-

۱- پور عباس، س.، کسمتی، م.، راسخ، ع. ۱۳۹۰. بررسی اثرات ضد اضطرابی گیاه رازیانه و نقش احتمالی سیستم گابا آرژیک و گیرنده های استروژن در این اثرات در موش های صحرایی ماده. فیزیولوژی و فارماکولوژی. دوره ۱۵. شماره ۱. ص ۱۴۳-۱۳۴.
 ۲- حسین زاده، ح.، دانایی، ا.، ضیایی، ت. ۱۳۸۷. بررسی اثرات ضد اضطرابی عصاره های آبی و الکلی برگ گیاه نوروزک (*Salvia leriifolia Benth.*) به روش ماز صلیبی

11. Ali, B.H., Al-Qarawi, A.A. (2002). An elevation of drug used in the control of stressful stimuli in domestic Animals. *Acta Vet Brno*, 71; 205-216.
12. Amaral, D.G. (2002). The primate amygdala and the neurobiology of social behavior: Implications for understanding social anxiety. *Biological Psychiatry*, 51(1); 11-17.
13. Aslam, M., Sultana, N. (2016). Evaluation of anxiolytic like activity of *Vitis vinifera* juice in mice. *Avicenna J Phytomed*, 6(3); 344-350.
14. Atack, J.R. (2010). Development of subtype-selective GABA_A receptor compounds for the treatment of anxiety, sleep disorders and epilepsy. *GABA and Sleep*. Springer, Basel, 25-72.
15. Barua, C.C., Pal, S.K., Roy, J.D., Buragohain, B., Talukdar, A., Barua, A.G. (2011). Studies on the anti-inflammatory properties of *Plantago erosa* leaf extract in rodents. *J Ethnopharmacol*. 134(1); 62-64.
16. Beara, I.N., Orcic, D.Z., Lesjak, M.M., Mimica-Dukic, N.M., Pekovic, B.A., Popovic, M.R. (2010). Liquid chromatography/tandem mass spectrometry study of anti-inflammatory activity of Plantain (*Plantago* L.) species. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 52(5); 701-706.
17. Binfare, R.W., Rosa, A.O., Lobato, K.R., Santos, A.R.S., Rodrigues, A.L.S. (2009). Ascorbic acid administration produces an antidepressant-like effect: Evidence for the involvement of monoaminergic neuro transmission. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(3); 530-540.
18. Campbell, E.L., Chebib, M., Johnston, G.A.R. (2004). The dietary flavonoids apigenin and (-)- epigallocatechin gallate enhance the positive modulation by diazepam of the activation by GABA of recombinant GABA_A receptors. *Biochem Pharmacol*, 68(8); 1631-1638.
19. Elayaraja, A., Abdul-Rahman, Sh., Kumar, P.P., Krishnan, M.R. (2015). Anti-anxiety activity of hydro alcoholic extract of *Scoparia dulcis* Linn assessed using different experimental anxiety models in rodents. *IJPR*, 5(3); 62-67.
20. Fernandez, S.P., Wasowski, C., Lascalzo, L.M., Granger, R.E., Johnston, G.A., Paladini, A.C. et al. (2006). Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *European J Pharmacol*. 539(3); 168-176.
21. Gazola, A.C., Costa, G.M., Castellanos, L., Ramos, F.A., Reginatto, F.H., de Lima, T.C.M. et al. (2015). Involvement of GABAergic الکلی ریشه گیاه سنبل الطیب (*Valeriana officinalis*) در موش های سوری نر بالغ. دو ماهنامه علمی پژوهشی فیض. دوره ۱۸. شماره ۴. ص ۳۶۸-۳۶۱.
- ۵-رضایی، ع.، جعفری، ب.، موسوی، غ.، عبادی، ا.، احمدی زاده، چ.، شیشه گر، ر.، پاشازاده، م. ۱۳۹۳. مطالعه اثر ضد اضطرابی عصاره گیاه مرزنجوش (*Origanum majorana* L.) در مقایسه با دیازپام در موش صحرایی نر. دو ماهنامه علمی پژوهشی تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران. جلد ۳۰. شماره ۱. ص ۱۴۱-۱۳۴.
- ۶-رضایی، ع.، رضایی درستکار، ک.، پاشازاده، م.، احمدی زاده، چ.، جعفری، ب. ۱۳۹۰. مقایسه اثرات تسکینی و ضد اضطرابی عصاره گیاهی علف چای با دیازپام در موش صحرایی. مجله تحقیقات علوم پزشکی زاهدان. دوره ۱۳. شماره ۸. ص ۸-۱۱.
- ۷-رضایی، ع.، موسوی، غ.، احمدی زاده، چ.، جعفری، ب. ۱۳۹۰. مقایسه اثرات تسکینی، پیش بیهوشی و ضد اضطرابی عصاره گل سرخ با دیازپام در موش صحرایی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران. دوره ۶۹. شماره ۳. ص ۱۷۹-۱۸۴.
- ۸-روشنایی، ک.، حیدریه، ن.، بستانی، آ. ۱۳۹۲. بررسی اثر عصاره دانه عناب بر رفتار شبه اضطرابی در موش صحرایی نژاد ویستار. فصلنامه علمی پژوهشی طب مکمل. شماره ۳. ص ۵۲۸-۵۱۶.
- ۹-کاویانی فرد، س.، حیدریه، ن.، جمالو، ف.، علی نژاد، گ.، علی نژاد، م.، محمدعینی، ع. ۱۳۹۵. اثر عصاره هیدروالکلی بارهنگ بر آستانه تشنج ناشی از پنتلین تترازول در موش های سوری. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. دوره ۱۸. شماره ۲. ص ۴۵-۴۱.
- ۱۰-میلادی گرجی، ح.، وفاپی، ع.، رشیدی پور، ع.، طاهریان، ع.، جراحی، م.، امامی ابرقویی. ۱۳۸۴. بررسی نقش گیرنده های اویپوئیدی بر اثر ضد اضطرابی عصاره آبی (جوشانده) سر شاخه های بادرنجبویه در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران. دوره ۱۲. شماره ۴۷. ص ۱۴۵-۱۵۳.

pathway in the sedative activity of apigenin, the main flavonoid from *Passiflora quadrangularis* pericarp. *Revis Brasil de Farmacog*, 25(2); 158-163.

22. Gupta, V., Bansal, P., Niazi, J., Kohli, K., Ghaiye, P. (2016). Anti-anxiety activity of *Citrus paradise* var. *Duncan* extracts in Swiss albino mice: A preclinical study. *JHMR*, 1(1); 0001-0006.

23. Hanrahan, J.R., Chebib, M., Johnston, G.R. (2010). Flavonoid modulation of GABA_A receptors. *British J Pharmacol*, 163(2); 234-245.

Jager, A.K., Saaby, L. (2011). Flavonoids and the CNS. *Molecules*, 16(2); 1471-1485.

24. Jamilah, J., Sharifa, A.A., Sharifa, N.R.S.A. (2012). GC-MS Analysis of Various Extracts from Leaf of *Plantago major* Used as Traditional Medicine. *World Appl Sci J*. 17(SPL.ISS1); 67-70.

25. Johnston, G.A.R., Chebib, M., Hanrahan, J.R., Mewett, K. (2003). GABA_C receptors as drug targets. *Cur Drug Targets-CNS*, 2(4); 260-268.

26. Kalinin, V. Comorbidity of Anxiety and Affective disorders as Neuropsychiatric and Evolutionary Problem (A New Concept). 1st ed. Croatia: Intech Publisher. 2011.

27. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. P. 1209-1225.

28. Karim, N., Irshad, S.H., Khan, I., Mohammad, A., Anis, I., Shah, M.R. (2015). GABA_A receptor modulation and neuropharmacological activities of viscosin isolated from *Dodonaea viscosa* (Linn). *Pharm Biochem Behav*. 136; 64-72.

29. Katzung, B., Trevor, A., Masters, S. (2009). Basic & Clinical Pharmacology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 120-125.

30. Kesmati, M., Izadi, L., Mard-Soltani, M. (2014). Effect of *Matricaria recutita* hydro alcoholic extract on anxiety behavior in mice by Hole-Board test. *Zahedan J Res Med Sci*, 16(3); 21-24.

31. Khanum, F. (2010). Anxiety-Herbal treatment: A review. *Research and Reviews in Biomedicine and Biotechnology*, 1(2); 83-89.

32. Kumar, D., Ali Bhat, Z. (2014). Apigenin 7-glucoside from *Stachys tibetica* Vatke and its anxiolytic effect in rats. *Phytomedicine*, 21(7); 1010-1014.

33. Kumar, N., Pruthi, V. (2014). Potential applications of ferulic acid from natural sources. *Biotech. Rep*, 4(1); 86-93.

34. Li, G., Ruan, L., Chen, R., Wang, R., Xie, X., Zhang, M. (2015). Synergistic

antidepressant-like effect of ferulic acid in combination with piperine: involvement of monoaminergic system. *Metab. Brian Dis*, 30(6); 1505-1514.

35. Mathew, S.J., Price, R.B., Charrey, D.S. (2008). Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: Implications for novel therapeutics. *American J Med Gen Part C: Seminars in Medical Genetics*, 148(2); 89-98.

36. Moreno. L.C., da Silva Oiliviera, G.Z., Cavalcanti, I.M., Santos-Magalhaes, N.S., Rolim, H.M., de Freitas, R.M. (2014). Development and evaluation of liposomal formulation containing nimodipine on anxiolytic activity in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 116; 64-68.

37. Moretti, M., Budni, J., Freitas, A.E., Rosa, P.B., Rodrigues, A.L.S. (2014). Antidepressant-like effect of ascorbic acid is associated with the modulation of mammalian target of rapamycin pathway. *J Psychiatr Res*, 48(1); 16-24.

38. Moretti, M., Colla, A., Balen, G.O., Santos, D.B., Budni, J., Freitas, A.E. (2012). Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress. *J Psychiatr Res*, 46(3); 331-340.

39. Nazarizadeh, A., Mikaili, P., Moloudizargari, M., Aghajanshakeri, S.H., Javaherypour, S. (2013). Therapeutic uses and pharmacological properties of *Plantago major* L. and its active constituents. *J Basic Appl Sci Res* 3(9); 212-221.

40. Nilsson, J., Sterner, O. (2011). Modulation of GABA_A receptors by natural products and the development of novel synthetic ligands for the benzodiazepine binding site. *Current Drug Targets*, 12(11); 1674-1688.

41. Pathak, L., Agrawal, Y., Dhir, A. (2013). Natural polyphenols in the management of major depression. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 22(7); 863-880.

42. Pitchaiah, G., Anusha, V.L., Hemalatha, C.H., Anil Kumar, Y., Sravani, K. (2015). Anxiolytic and anticonvulsant activity of methanolic extract of *Allium cepa* Linn (Onion) bulba in Swiss albino mice. *J Pharmacog Phytochem*. 4(2); 131-135.

43. Risbrough, V.B., Stein, M.B. (2006). Role of corticotropin releasing factor in anxiety disorders: a translational research perspective. *Hormones and Behavior*, 50(4); 550-561.

44. Rout, S.K., Kar, D.M. (2013). Sedative, anxiolytic and anticonvulsant effects of different extracts from the leaves of *Ipomoea Carnea* in

experimental Animals. Int J Drug Dev & Res, 5(2); 232-243.

45. Sabu, N.S., Jayachandran, T.P., SRI-Ganesan, P. (2015). Evaluation of anxiolytic activity of aerial parts of *Sarcostigma klienii* Wight and Arn. Asian J Pharm Clin Res, 8(2); 412-416.

46. Sachan, A., Kumar, S., Singh, H., Shankar, P., Kumar, D., Sachan, A.K. (2015). Potential anti-anxiety effect of *Mucuna pruriens* in experimental model of Swiss albino mice. PTB Reports, 1(1); 20-23.

47. Samuelsen, A.B. (2000). The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. J Ethnopharmacology, 71(1-2); 1-21.

48. Schmitt-Schilling, S. (2005). Flavonoids and the aging brain. J Physiol and Pharmacol. 56; 23-36.

49. Singh, N., Kaur, S., Bedi, P.M.S., Kaur, D. (2011). Anxiolytic effects of *Equistum arvense*

Linn. Extracts in mice. Indian J Exp. Biol, 49(5); 352-356.

50. Sylvers, P., Lilienfeld, S.O., La Prairie, J.L. (2011). Differences between trait fear and trait anxiety: Implications for psychopathology. Clin Psychol Rev, 31(1); 122-137.

51. Vafaei, A.A., Miladi-Gorgi, H., Taherian, A.A., Rashidy-Pour, A. (2006). Effect of Dexamethasone on anxiety related behavior in mice. Rafsanjan Univ Med Sci, 7(4); 79-86.

52. Walf, A.A., Frye, C.A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. Nature Protocols, 2(2); 1-7.

53. Zhang, L.M., Yao, J.Z., Li, Y., Li, K., Chen, H.Z., Zhang, Y.Z., Li, Y.F. (2012). Anxiolytic Effects of Flavonoids in Animal Models of Posttraumatic Stress Disorder. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. pp: 1-10.

