

## Anxiolytic effects of Valepotriates extracted from *Valeriana officinalis* L. in rats

J Solati\*

H Sanaguye Motlagh\*

\* Instructor, Islamic Azad University, Karaj, Iran

### \*Abstract

**Background:** Anxiety is a common disorder attacking many people in the society and often accompanied by physiological sensations such as tachycardia, chest pain, shortness of breath, insensitivity, and so on.

**Objective:** The purpose of present study was to characterize the putative anxiolytic-like effects of valepotriates (dichloromethane extracts of valerian) using the elevated plus maze (EPM) in rats.

**Materials and Methods:** This was an experimental study carried out at Biology Department of Azad Islamic University in Karaj (Iran) in 2006. Valepotriates was dissolved in DMSO and orally administered at different doses to adult male Wistar rats, 0.5, 1.5 and 3 hours before behavioral evaluation in an EPM. Control rats were treated with an equal volume of DMSO. Data were evaluated using SPSS and variance analysis.

**Findings:** Single treatment with valepotriates at two concentrations of 0.1, and 0.2 g/kg caused a statically significant increased time-spent and arm entries into open arms of EPM compared to control group ( $p < 0.05$ ). However, animal's locomotor activity found to be unchanged.

**Conclusion:** Based on our data, it seems that valepotriates to have a potential as an effective anxiolytic agent.

**Keywords:** Anxiety, Valepotriates, Valerian, Rat

**Corresponding Address:** Islamic Azad University, Karaj Branch, P.O.Box: 31485-313, Karaj, Iran

**Email:** solati@kiaou.ac.ir

**Tel:** +98 261-4418156

**Received:** 2007/06/13

**Accepted:** 2008/02/14

## اثرات ضد اضطرابی والپوتریات‌های مشتق از گیاه سنبل‌الطیب در رت

حسین ثناگوی مطلق\*

دکتر جلال صولتی\*

\* مری گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج

Email: solati@kiauo.ac.ir

آدرس مکاتبه: کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی، تلفن ۴۴۱۸۱۵۶-۰۲۶۱

تاریخ دریافت: ۸۶/۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۱/۲۵

### \*چکیده

**زمینه:** اضطراب یک اختلال بسیار شایع است که بسیاری از افراد جامعه را مبتلا می‌سازد و با علائم فیزیولوژیک مانند تکیکاردی، تعریق، اختلال تنفسی، احساس بی‌حسی و گاهی فلج اندام‌ها و غیره همراه است.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین اثرات ضد اضطرابی والپوتریات‌های مشتق شده از گیاه سنبل‌الطیب بر روی رت انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۵ در گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج انجام شد. والپوتریات‌ها با استفاده از دی‌کلرومتان از ریشه سنبل‌الطیب استخراج و پس از خشک شدن، در دوزهای مختلف برای تیمار خوراکی (گاواژ) رت‌ها استفاده شدند. و سپس رفتار گروه‌های تیماری مختلف در زمان‌های ۰/۵، ۱/۵ و ۳ ساعت بعد از تیمار با استفاده از ماز به علاوه شکل مرتفع بررسی و نتایج به دست آمده بر اساس آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** دوزهای پایین والپوتریات‌ها (۰/۱ و ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) زمان سپری شده و دفعه‌های ورود به بازوهای باز را به طور مؤثری در مقایسه با گروه شاهد افزایش دادند، ولی اثر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی حیوان (Locomotor activity) نداشتند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها به نظر می‌رسد والپوتریات‌ها اثرات ضد اضطرابی دارند و پس از بررسی‌های بیشتر می‌توانند برای کنترل اضطراب استفاده شوند.

**کلیدواژه‌ها:** اضطراب، والپوتریات‌ها، سنبل‌الطیب، رت

### \*مقدمه

کنترل و درمان اضطراب استفاده می‌شوند. گیاه والرین (*Valeriana officinalis L.*) در نواحی معتدل نیمکره شمالی از جمله ایران می‌روید. ریشه و ریزوم این گیاه در طب سنتی برای درمان ناراحتی‌های مختلف از جمله اختلال‌های عصبی مانند صرع، بی‌خوابی، سرگیجه، تپش قلب و همچنین به عنوان آرام‌بخش استفاده می‌شود.<sup>(۳)</sup> ریشه والرین دارای آمیدون، تانن، گلوکز، املاح مختلف، اسانس، اسید والرینیک (اسید والرینیک نرمال)، اسید فرمیک، اسید استیک، اسید پروپیونیک و والپوتریات‌هاست.<sup>(۴و۳)</sup> والپوتریات‌ها استرهای ترپنویید هستند که به طور عمده در ریشه والرین ساخته می‌شوند و برای استخراج آنها از دی‌کلرومتان استفاده می‌شود.<sup>(۴)</sup> با توجه به مصارف زیاد گیاه سنبل‌الطیب در طب سنتی ایران، شناسایی و استخراج ترکیب‌های مؤثر آن، ما را از

اضطراب یک احساس ناراحت کننده است که خطری نامعلوم و مبهم را تداعی می‌کند. این حالت ذهنی که همه ما بارها آن را تجربه کرده‌ایم با علایم جسمی و بدنی مانند احساس فشردگی در قفسه سینه و گلو، اشکال در تنفس، تپش قلب، گیجی، آشفستگی روانی و تعریق همراه است. سطوح پایین اضطراب می‌تواند موجب تسلط فرد بر محیط شود و آگاهی او را از تهدید بالقوه افزایش دهد. اما اضطراب شدید، تداوم رفتاری فرد را بر هم می‌زند و از پاسخ منطقی وی جلوگیری می‌کند. اضطراب یکی از شایع‌ترین اختلال‌های روانی است. شیوع آن در طول زندگی در زنان ۳۰/۵ و در مردان ۱۹/۲ درصد می‌باشد.<sup>(۱و۲)</sup>

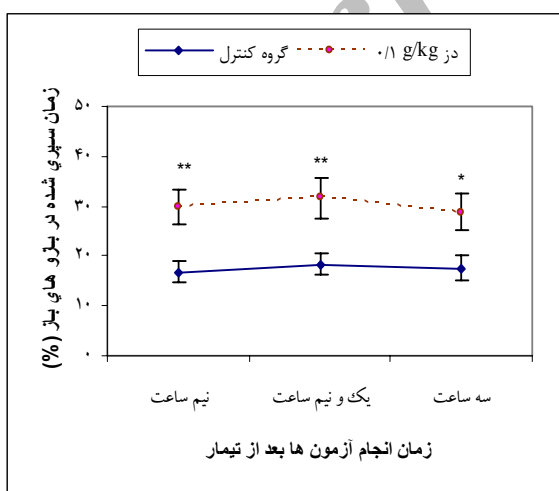
در مناطق مختلف دنیا، گیاهان و ترکیب‌های گیاهی گوناگونی به طور سنتی و در کنار داروهای شیمیایی، برای

خوراکی (از طریق گاواژ) دریافت کردند و به ترتیب در زمان‌های ۰/۵، ۱/۵ و ۳ ساعت بعد از دریافت DMSO تحت آزمون اضطراب قرار گرفتند. گروه‌های تیمار، والپوتریات‌ها را با دوزهای ۰/۰۲۵، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳، ۰/۴ و ۰/۵ گرم بر رت، از طریق گاواژ دریافت کردند. برای هر دوز از والپوتریات‌ها سه گروه رت استفاده شد. این سه گروه پس از دریافت دوز مربوطه به ترتیب در ساعت‌های ۰/۵، ۱/۵ و ۳ بر روی ماز قرار گرفتند و آزمون اضطراب بر روی آنها انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آنالیز واریانس تجزیه تحلیل شدند.

#### \* یافته‌ها:

زمان باقی ماندن رت‌ها در بازوی باز و دفعه‌های ورود رت‌ها به بازوی باز با دریافت دوزهای ۰/۱ و ۰/۲ گرم بر کیلوگرم از والپوتریات‌ها نسبت به گروه شاهد افزایش یافت. ( $p < 0/05$ )، ولی تغییر معنی‌داری در میزان فعالیت رت‌های تیمار شده نسبت به گروه شاهد به وجود نیامد. (نمودارهای شماره ۱ تا ۴)

نمودار ۱- مقایسه درصد زمان سپری شده در بازوی باز بین گروه‌های شاهد و تیمار شده با دوز ۰/۱ گرم بر کیلوگرم والپوتریات‌ها (Mean ± SEM)



\*  $p < 0/01$       \*\*  $p < 0/05$

مصرف کل توده گیاه بی‌نیاز نموده و می‌تواند در تولید داروهای مفید برای اضطراب یاری نماید. لذا، این مطالعه با هدف تعیین اثرات ضد اضطرابی ترکیب‌های والپوتریاتی استخراج شده از گیاه سنبل الطیب انجام شد.

#### \* مواد و روش‌ها:

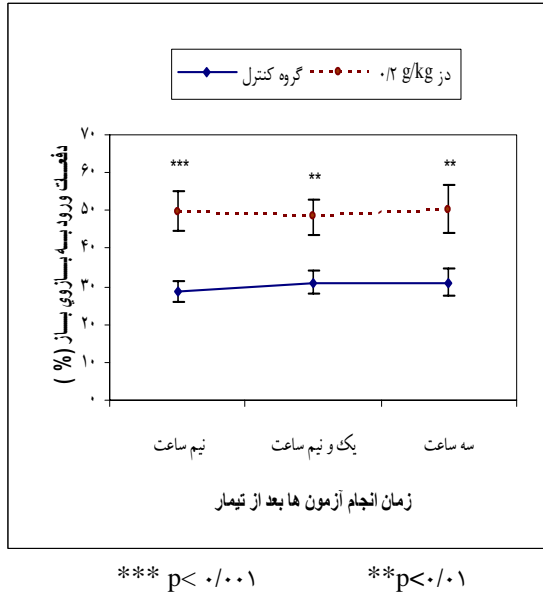
این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۵ در آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج انجام شد.

موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن حدود ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم از موسسه سرم‌سازی رازی تهیه و در شرایط استاندارد تحت شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آب و غذای کافی در تمام مدت در اختیار آنها قرار گرفت.

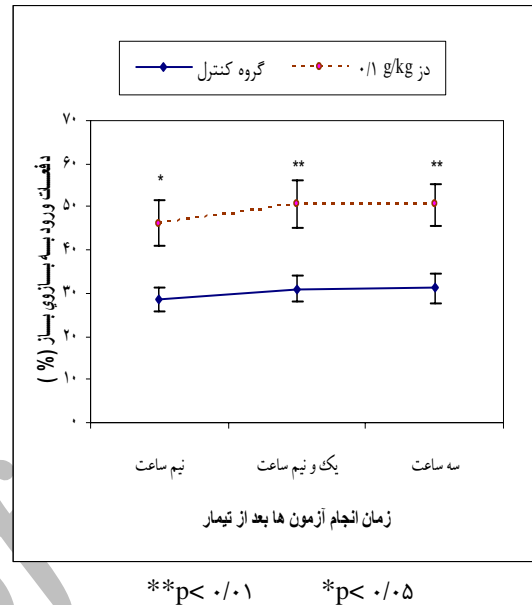
برای سنجش اضطراب از مدل رفتاری Elevated plus-maze استفاده شد و متغیرهای زیر به مدت ۵ دقیقه به روش مشاهده اندازه‌گیری شدند؛ تعداد دفعه‌هایی که حیوان وارد راهروی باز یا بسته می‌شد، مدت زمانی که حیوان در راهروی باز یا بسته باقی می‌ماند و تعداد کل دفعه‌های ورود به بازوهای باز و بسته (فعالیت‌های حرکتی) برای استخراج والپوتریات‌ها، ریشه گیاه سنبل الطیب از ناحیه اصفهان جمع‌آوری و پس از خشک شدن در سایه، با استفاده از آسیاب پودر شد. سپس ۲۰ گرم از پودر گیاه در ۳۰۰ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان به مدت ۲۴ ساعت خیسانده و فیلتر شد. محلول حاصل از فیلتراسیون در دمای اتاق قرار داده شد تا دی‌کلرومتان آن تبخیر شود و والپوتریات‌ها به صورت لایه نازکی در کف ظرف باقی بماند. این ماده جمع‌آوری شد و دوزهای مختلف آن در ۱ میلی‌لیتر DMSO حل و برای تیمار رت‌ها استفاده شد. (۴-۷)

رت‌ها به گروه‌های شاهد و تیمار (هر گروه ۸ رت) تقسیم شدند. گروه‌های کنترل شامل سه گروه بودند که هر کدام فقط ۱ میلی‌لیتر حلال DMSO را به صورت

نمودار ۴ - مقایسه درصد دفعات ورود به بازوی باز بین گروه کنترل و گروه های تیمار شده با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم والپوتریاتها (Mean± SEM)



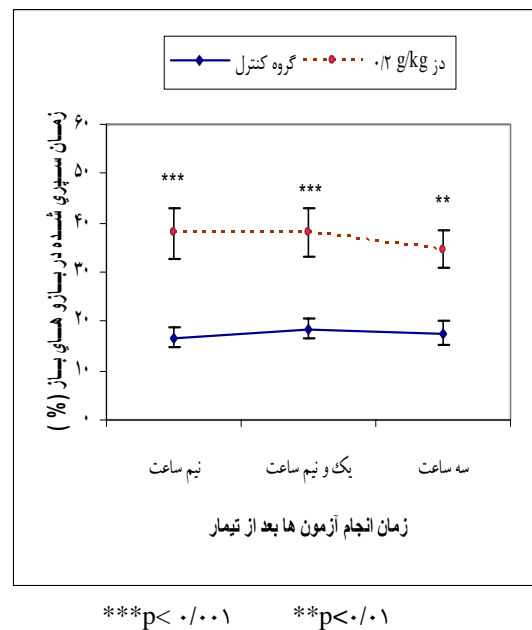
نمودار ۲ - مقایسه درصد دفعه های ورود به بازوی باز بین گروه های شاهد و تیمار شده با دوز ۰/۱ گرم بر کیلوگرم والپوتریاتها (Mean± SEM)



### \*بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد که والپوتریات های مشتق شده از گیاه سنبل الطیب باعث افزایش زمان سپری شده در بازوی باز ماز مرتفع و همچنین افزایش دفعه های ورود به بازوی باز می شود. بنابراین می توان پیشنهاد کرد که والپوتریات ها اثرات ضد اضطرابی دارند. نتایج مطالعه حاضر با یافته های هیوتون و همکاران در سال ۱۹۹۹ و بلادر و همکاران در سال ۱۹۸۵ مطابقت دارد. آنها نشان دادند که گیاه سنبل الطیب اثرات آرامبخشی دارد و می تواند باعث درمان بی خوابی و آشفتگی های خواب شود.<sup>(۸ و ۹)</sup> در مورد عملکرد مولکولی اثرات گیاه سنبل الطیب و مشتق های آن اطلاعات زیادی در دست نیست، ولی مطالعه ساتنز و همکاران در سال ۱۹۹۴ نشان داد که عصاره ریشه سنبل الطیب باعث افزایش رهایی گابا در اعصاب گاباژژیک و همچنین باعث کاهش باز جذب آن می شود.<sup>(۱۰)</sup> هون- سان و همکاران در سال ۲۰۰۴ گزارش کردند که اسیدوالرینیک، یکی از مشتق های این گیاه، می تواند همانند گابا بر روی گیرنده های گاباژژیک

نمودار ۳ - مقایسه درصد زمان سپری شده در بازوی باز بین گروه کنترل و گروه های تیمار شده با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم والپوتریاتها (Mean± SEM)



6. Backnuld A, Mortiz T. Phylogenic implication of exploded valpeotriate distribution in the valerianacea. *Biochem Syst Ecol* 1998; 26:309-55
7. Banerjee S, Rahman L, Uniyal GC, huja PS. Enhanced production of valpeotriates by agrobacterium rizogenes induced hairy root culture of valeriana wallichii dc. *Plant Sci* 1998; 131:203-8
8. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm and Pharmacol* 1999 May; 51(5): 505-12
9. Balderer G, Borbély A A. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 87(4): 406-9
10. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, et al. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract--involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1994 Mar-Apr; 327(2): 220-31
11. Hun-Su Y, Sangeeta M, Yingping X, et al. The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg* 2004 Feb; 98(2): 353-8
12. Löw K, Crestani F, Keist R, et al. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 2000 Oct 6; 290(5489): 131-4
13. Sanders SK, Morzorati SL, Shekhar A. Priming of experimental anxiety by repeated subthreshold GABA blockade in the rat amygdala. *Brain Res* 1995 Nov 20; 699(2): 250-9

نشسته و فعالیت‌های گابا را تقلید کند.<sup>(۱۱)</sup> از آنجا که فعال شدن سیستم گاباژیک باعث کاهش اضطراب می‌شود.<sup>(۱۲،۱۳)</sup> می‌توان اثرات ضد اضطرابی والپوتریات‌ها را به فعال شدن این سیستم نسبت داد. در پژوهش حاضر، دوزهای پایین والپوتریات‌ها باعث کاهش اضطراب شد. به نظر می‌رسد پس از انجام آزمایش‌های تکمیلی، والپوتریات‌ها می‌توانند برای کنترل اضطراب مورد استفاده شوند.

#### \*مراجع:

1. Kaplan HI, Sadock BJ. Synapsis of psychiatry. New York: Williams & Wilkins; 1998. 581-5
2. Mora S, Millán R, Lungenstrass H, et al. The hydroalcoholic extract of *salvia elegans* induces anxiolytic- and antidepressant- like effects in rats. *J Ethnopharmacol* 2006 Jun; 106(1):76-81
۳. زرگری ع. گیاهان دارویی. چاپ پنجم. انتشارات دانشگاه تهران؛ مهر ۱۳۷۰. [جلد دوم]
4. Hui-lian W, Dong-fang Z, Zhao-feng L, et al. In vitro study on the genotoxicity of dichloromethane extract of valerian (DEV) in human endothelial ECV304 cells and the effect of vitamin E and C attenuating the DEV-induced DNA damages. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003 Apr 1; 188(1): 36-41
5. Herrera-Arellano A, Luna- Villegas G, Cuevas-Uriostegui ML, et al. Polysomnographic evaluation of the hypnotic effect of Valeriana edulis standardized extract in patients suffering from insomnia. *Planta Med* 2001 Nov; 67(8): 695-9