Anticonvulsant activity of ethanolic extract and aqueous fraction of Launaea acanthodes gum in comparison with diazepam in mice

A Karimidokht shahrbabaki * Sh Oryan ** K Parivar ***

*Master of animal physiology, Organization for Education of Shahrbabak, Kerman , Iran

**Professor of physiology, Science & Research Division Islamic Azad University & Tarbiat Moalem University, Tehran, Iran

*** Professor of biology, Science and Research Division Islamic Azad University, Tehran Iran & Tarbiat Moalem University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Launaea acanthodes gum (LAG) contains flavonoids with benzodiazepine-like activity and so it may be helpful in treatment of epilepsy.

Objective: To determine the effects of ethanolic extract (EE) and aqueous fraction (AF) of LAG on convulsion induced by pentylentetrazole (PTZ) in mice.

Methods: This experimental study was carried out at the Department of Biology, Science and Research Division, Azad University, Tehran (Iran) in 2005. Lethal doses (LD50) of EE and AF were determined by acute toxicity test. The effect of AF on activity of brain was investigated by using open filed test and the signs (rearing, locomotion) were compared with control group. Later, the animals in experimental groups (10 mice) received different doses of EE (100, 200, 300 mg/kg) and AF (200, 300,400 mg/kg) via intraperitoneal injections 30 min prior to PTZ injection. The members of control group received saline and those in positive control group were given diazepam (10 mg/kg). Then the epileptiform behaviors were investigated following the subcutaneous injection of PTZ (85 mg/kg) for 30 minutes.

Findings: In the open filed test, a single dose of AF exhibited a significant decrease in rearing with no such effect on locomotion activity. Also, different doses of EE and AF inhibited convulsions through an increase in latency to the onset of forelimb clonus and tonic-clonic seizures.

Conclusion: According to our data, the LAG extracts have anticonvulsant and anxiolytic activities with no obvious sing of depression.

Keywords: Convulsion, Epilepsy, Gum, Launaea acanthodes, Ethanolic Extract, Diazepam, Mice

Corresponding Address: Emam Khomaini high School, Emam Khomaini Ave., Shahrbabak, Kerman, Iran
Email: karimidokht@yahoo.com
Tell: +98 9133917076
Received: 2007/11/18
Accepted: 2008/09/03

Archive of SID

www.SID.ir

مقایسه اثر عصاره اتانولی و فراکسیون آبی صمغ گیاه چرخه با دیازپام بر تشنج القا شده در موش

عباس کریمی دخت شهربابکی* دکتر شهربانو عریان ** دکتر کاظم پریور***

* کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دبیر آموزش و پرورش شهر بابک

** استاد فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران و دانشگاه تربیت معلم تهران

*** استاد بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران و دانشگاه تربیت معلم تهران

آدرس مکاتبه: شهر بابک، خیابان امام خمینی (ره)، دبیرستان امام خمینی (ره)، تلفن ۰۹۱۳۳۹۱۷۰۷۶ Email: karimidokht@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۶/۸/۲۷ تاریخ پذیرش: ۸۷/۶/۱۳

***چکیده**

زمینه: صمغ گیاه چرخه دارای ترکیب‌های فلاونوئیدی است که اثرات شبه بنزودیازپینی دارند و ممکن است در درمان صرع مؤثر باشند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثرات عصاره اتانولی و فراکسیون آبی صمغ گیاه چرخه بر تشنج القا شده توسط پنتیلن تترازول (PTZ) روی موش انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۴ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران انجام شد. دوز کشنده (LD50) عصاره اتانولی و فراکسیون آبی به وسیله آزمون سمیت حاد تعیین شد. اثرات فراکسیون آبی روی فعالیت مغز موش نر بالغ با استفاده از آزمون جعبه باز بررسی و نشانه‌های تحرک و بلند شدن روی دو پا با گروه شاهد مقایسه شدند. سپس گروه‌های تجربی (۱۰موش)۳۰ دقیقه قبل از تزریق زیر جلدی PTZ، دوزهای مختلف عصاره اتانولی (۱۰۰، ۲۰۰و ۳۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) و فراکسیون آبی (۲۰۰، ۳۰۰و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به روش درون صفاقی دریافت کردند گروه شاهد سالین و گروه شاهد مثبت دیازپام (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. سپس ۳۰ دقیقه بعد از تزریق زیر جلدی PTZ (۸۵ میلی گرم بر کیلوگرم) رفتار صرعی بررسی شد.

یافته‌ها: در آزمون جعبه باز دوز منفردی از فراکسیون آبی کاهش معنی‌داری در ایستادن روی دو پانشان داد، در حالی‌که چنین اثری بر تحرک نداشت. همچنین دوزهای مختلف عصاره اتانولی و فراکسیون آبی حمله‌های تشنجی را با افزایش دوره‌های تأخیری تا شروع کلونوس اندام جلویی و حمله‌های تونیک کلونیک مهار کردند.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد عصاره‌های صمغ گیاه چرخه اثرات ضد تشنجی و ضد اضطرابی بدون رکود فعالیت مغزی دارند.

کلیدواژه‌ها: تشنج، صرع، صمغ، گیاه چرخه، عصاره اتانولی، دیازپام، موش

***مقدمه:**

صرع یک اختلال مزمن مغزی است که با حمله‌های تکرار شونده شناخته می‌شود. میزان شیوع صرع حدود ۵ درصد است. علی‌رغم این که بیش از ۲۰ داروی مختلف برای درمان صرع وجود دارد، هنوز بیش از ۳۰ درصد بیماران به داروهای ضد صرع متداول پاسخ نمی‌دهند. به علاوه این داروها سمیت و اثرات جانبی دارند.[۱] امروزه در طب سنتی چندین گیاه برای درمان صرع استفاده می‌شوند که با ارزیابی‌های زیست‌شناختی جدید اثر درمانی خود را نشان داده‌اند، اما بسیاری از این گیاهان هنوز به طور علمی بررسی نشده‌اند.[۲]

گیاه چرخه (L.acanthodes(Bioss)O.kuntze) که با نام‌های چرخان و چرخک نیز شناخته می‌شود، یک گیاه بیابانی و دارای بوته‌ای انبوه و شاخک‌های حاره‌ای است که در نقاطی از ایران از جمله استان کرمان می‌روید. این گیاه از تیره گل مینا (compositea) است که با کد هرباریومی ۱۲۴/۱۲۵/۰۱۱ در بخش گیاه شناسی دانشکده علوم دانشگاه تهران شناسایی شده

Archive of SID

www.SID.ir

است.[۳] از عصاره ساقه گیاه چرخه، ترکیب‌های فلاونوئیدی تخلیص شده‌اند.[۴] صمغ حاصل از ساقه این گیاه در بین اهالی مناطق کویری به عنوان یک داروی گیاهی مؤثر در درمان بسیاری از بیماری‌ها نظیر صرع، ناراحتی عصبی، دردهای موضعی و مفصلی استفاده می‌شده است. این مطالعه به منظور تعیین اثرات عصاره اتانولی و فراکسیون آبی صمغ گیاه چرخه بر تشنج القا شده توسط پنتیلن تترازول (PTZ) در موش انجام شد.

*مواد و روش‌ها:

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۴ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران انجام شد. ابتدا صمغ گیاه چرخه به مقدار ۱ کیلوگرم در هوای آزاد خشک و به صورت پودر نسبتاً دانه ریز آسیاب شد. برای تهیه عصاره اتانولی صمغ ساقه گیاه چرخه، از دستگاه سوکسله و اتانول ۹۵ درصد استفاده شد. محلول با تبخیر در خلاء تحت فشار (روتاری) تغلیظ و با حرارت ۳۰ درجه سانتی‌گراد آون خشک شد.[۵] برای تهیه فراکسیون آبی، بخش دیگر عصاره اتانولی در آب مقطر حل شد. با افزودن هگزان، محلول چربی زدایی شده و فراکسیون هگزان دور ریخته شد. سپس با افزودن کلروفرم، فراکسیون کلروفرمی از فراکسیون آبی جدا و فراکسیون آبی دوباره تغلیظ و خشک شد.[۲]

آزمایش‌ها بر روی ۱۲۰ موش نر بالغ با محدوده وزنی ۲۰ تا۳۰ گرم انجام شد که یک هفته قبل از آزمایش به اتاقی با دمای ۲۵ تا ۲۷ درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. گروه‌بندی آنها تصادفی بود و هر حیوان تنها یک مرتبه آزمایش شد.

برای القا تشنج تونیک کلونیک در موش‌ها، ۸۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم پنتیلن تترازول (PTZ) به روش زیر جلدی تزریق شد.[۲و۶] از آنجا که داروی انتخاب شده باید به روش مشابهی همان حمله‌ها را در مدل حیوانی مهار کند و بنزودیازپین‌هایی نظیر دیازپام توانایی زیادی در جلوگیری از حمله‌های کلونیک القاء شده توسط PTZ دارند، از دیازپام به عنوان داروی ضد اضطراب، تسکین دهنده و ضد تشنج در گروه شاهد مثبت استفاده شد.[۲و۶و۷] با توجه به این که مصرف استاندارد دیازپام در موش ۰/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دوز استاندارد دیازپام برای عملکرد ضد اضطرابی ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم است[۸و۹] در آزمون جعبه باز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیازپام و در آزمون‌های ضد تشنجی ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیازپام استفاده شد. PTZ و دیازپام از شرکت سیگما خریداری شدند.

برای آزمون سمیت حاد، دوزهای مختلف عصاره اتانولی (۸۰۰،۱۲۰۰و۱۶۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم) و فراکسیون آبی (۸۰۰،۱۲۰۰و۱۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با حجم ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به شش گروه موش (n=۴) به روش درون صفاقی تزریق و میزان مرگ پس از ۲۴ ساعت بررسی شد.در نتیجه دوزهای کشنده ۵۰ درصدی (LD_{50}) برای عصاره اتانولی و فراکسیون آبی به دست آمد.[۱۰] از آنجا که مدل‌های اضطرابی با جعبه باز در کاربردهای دارویی و تسکین دهندگی، باید در ابتدای مطالعه پس از بررسی‌های سمیت استفاده شوند،[۱۱] به منظور بررسی تأثیر عصاره صمغ گیاه بر فعالیت مغز از آزمون جعبه باز استفاده شد. در این آزمون اثرات یک دوز منفرد از فراکسیون آبی بر عملکرد مغز توسط جعبه باز از جنس چوب به ابعاد ۱۲×۲۴×۲۴ سانتی‌متر که کف آن به ۱۶مربع مساوی تقسیم شده بود، بررسی شد. گروه شاهد (n=۵) سالین و گروه تجربی (n=۵) ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فراکسیون آبی و گروه سوم (n=۵) ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیازپام را به روش تزریق درون صفاقی دریافت کردند. موش‌ها به آرامی در یکی از مربع‌های میانی جعبه باز قرار گرفتند. سپس تحرک و بلند شدن روی دو پای هر موش در زمان تزریق و ۳۰ دقیقه پس از تزریق، به مدت ۵ دقیقه ثبت شد.[۸و۱۲]

Archive of SID

www.SID.ir

در این مطالعه از حلال نرمال سالین استفاده شد. همه محلول‌ها با حجم ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شدند. گروه شاهد (n=۱۰)، همان حجم از سالین، گروه شاهد مثبت (n=۱۰)، دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیازپام و گروه‌های تجربی، هر کدام دوز (n=۱۰)، دوزهای مختلف عصاره اتانولی (۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و فراکسیون آبی (۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به روش درون صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ دریافت کردند. PTZ با دوز ۸۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش زیر جلدی به ناحیه پشت گردن تزریق شد. موش‌ها تا ۳۰ دقیقه پس از تزریق PTZ در جعبه شفاف پلاکسی گلاس به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر نگه‌داری و رفتار آنها بررسی شد.[۲و۶]

با توجه به اینکه فعالیت ضد تشنجی برخی از عصاره‌های گیاهی بر مبنای توانایی آنها در به تأخیر انداختن شروع حمله‌ها سنجیده می‌شود،[۱۰] برای بررسی آزمون‌های ضد تشنجی، دوره‌های تأخیری تا شروع کلونوس اندام جلویی که با حرکت دست‌ها همراه است و حمله‌های تونیک کلونیک که تشنج تمام بدن را در بر می‌گیرد اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری واریانس یک طرفه و تکمیلی دانت تجزیه و تحلیل شدند و $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

***یافته‌ها:**

دوز ۱۲۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم از عصاره اتانولی گیاه چرخه باعث مرگ ۵۰ درصد موش‌ها شد و به عنوان LD_{50} شناخته شد. همچنین دوز ۱۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از فراکسیون آبی باعث مرگ تمام موش‌ها شد و با دوز ۱۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تمامی موش‌ها سالم ماندند. بنابراین، دوز حد واسط یعنی ۱۴۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم به عنوان LD_{50} شناخته شد.

در آزمون جعبه باز، کاهش در تعداد تحرک توسط دوز منفرد ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فراکسیون آبی در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار نبود و شباهتی با دیازپام نیز نداشت. اما بلند شدن روی دو پا، با این دوز از فراکسیون آبی در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار بود و با اثر دیازپام که بلند شدن روی دو پا را به طور کامل متوقف ساخت، مشابه بود (جدول شماره۱).

جدول ۱- میانگین تحرک و بلند شدن روی دو پا در آزمون جعبه باز در هر گروه (n=۵)

گروه	تعداد تحرک		تعداد بلندشدن	
	دقیقه صفر	دقیقه ۳۰	دقیقه صفر	دقیقه ۳۰
نرمال سالین	۱۸/۵±۷/۳	۱۵/۳±۵/۵	۶/۳ ± ۳/۳	۵/۱ ±۰/۸
فراکسیون آبی ۲۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم	۲۳/۲ ± ۳/۹	۱۹/۷± ۲/۸	۷/۲ ± ۲/۱	۲/۷±۰/۴*
دیازپام ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲۱/۷ ± ۲/۶	۵/۳ ±۱/۹*	۸/۴ ± ۱/۷	۰/۰*

*$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد

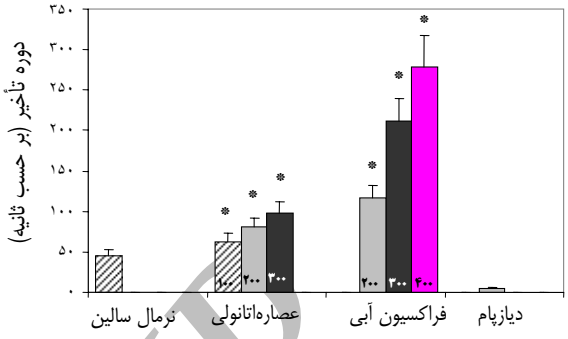
در آزمون‌های ضد تشنجی اغلب دوزهای عصاره اتانولی و فراکسیون آبی در مقایسه با گروه شاهد دوره‌های تأخیری تا شروع کلونوس اندام جلوی و تشنج تونیک کلونیک ناشی از تزریق زیر جلدی PTZ را به طور معنی‌داری افزایش دادند. این اثرات با افزایش غلظت، هماهنگ بود و اثرات عصاره اتانولی از فراکسیون آبی بیش‌تر بود (نمودارهای شماره ۱و۲).

دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از فراکسیون آبی دارای طولانی‌ترین دوره تأخیری به مدت زمان ۱۷/۹±۳۱۹/۲ ثانیه تا شروع تشنج تونیک کلونیک بود (نمودار شماره ۲).

Archive of SID

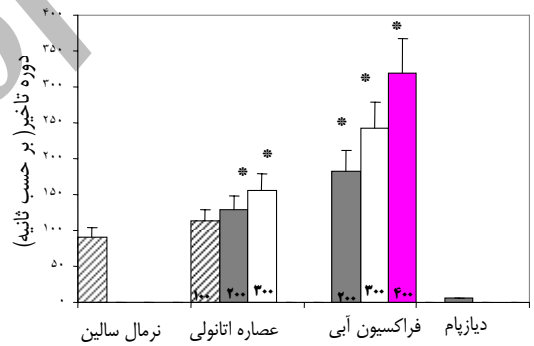
www.SID.ir

نمودار ۱- دوره های تأخیری بر حسب ثانیه تا شروع کلونوس اندام جلوی ناشی از تزریق زیر جلدی PTZ در هر گروه (n=۱۰)



*p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد

نمودار ۲- دوره های تأخیری بر حسب ثانیه تاشروع تشنج تونیک کلونیک ناشی از تزریق زیر جلدی PTZ در هر گروه(n=۱۰)



*p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد

*بحث و نتیجه‌گیری:

در مطالعه حاضر، اغلب دوزهای عصاره اتانولی و فراکسیون آبی صمغ گیاه چرخه اثرات ضد تشنجی قوی‌تری نسبت به گروه شاهد داشتند که نشان دهنده حضور ترکیب‌های مشترک ضدتشنجی در عصاره اتانولی و فراکسیون آبی است. این اثرات با افزایش غلظت هماهنگ بود و از عصاره اتانولی به فراکسیون آبی تقویت شد که دلیل آن را می‌توان مربوط به پالایش ترکیب‌های ضدتشنجی از عصاره اتانولی به فراکسیون آبی دانست. دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از فراکسیون آبی دارای طولانی‌ترین دوره تأخیری تا شروع حمله‌ها بود که مربوط به افزایش غلظت ترکیب‌های فلاونوئیدی در این دوز است.

در آزمون جعبه باز، اگر چه دوز منفرد فراکسیون آبی تأثیر معنی‌داری بر تحرک در موش‌های گروه تجربی نداشت، اما بلند شدن روی دو پا را به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش داد. دیازپام هم تحرک و هم بلند شدن روی دوپا را در حد معنی‌داری کاهش داد. گزارش شده است که کاهش در تحرک نشانه تسکین دهندگی عصاره گیاهی است.[۹] به هر حال ترکیب‌های فلاونوئیدی موجود در عصاره‌های صمغ گیاه چرخه اثرات ضد اضطرابی مشابه دیازپام و اثرات تسکین دهندگی متفاوت با دیازپام را نشان داد.

در شرح چگونگی اثر عصاره‌های صمغ گیاه چرخه بر سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، فلاونوئیدهای صمغ گیاه چرخه مشابه با دیازپام که تشنج‌ها را به طورکامل متوقف ساخت، توانایی کنش متقابل با گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک اسید نوع A ($GABA_A$) مرکزی را دارند. گیرنده‌های یونوتروف $GABA_A$ که توسط GABA فعال می‌شوند کانال‌های دریچه‌دار لیگاندی هستند که بیش‌ترین انتقال‌های مهاری را در سیناپس‌ها میانجی‌گری می‌کنند. این کانال‌ها در سرتاسر CNS وجود دارند و مسیر عبور یون کلرهستند.[۱۳] تنظیم یون کلر -cl با ایجاد پتانسیل پس سیناپسی مهاری، به ویژه تنظیم مقدار و جهت جریان وابسته به گیرنده $GABA_A$، در عملکرد نورونی نقش مهمی دارد.[۱۴] به طوری که عمل گیرنده‌های $GABA_A$ نه تنها از ایجاد صرع جلوگیری می‌کنند بلکه از گسترش فعالیت صرعی در سرتاسر بافت کورتکس مغز ممانعت به عمل می‌آورند.[۱۵]

از طرفی گیرنده $GABA_A$ دارای ۱۶ زیر واحد مختلف است که انواع بسیار زیادی از گیرنده‌های $GABA_A$ را تشکیل می‌دهند و بر روی گیرنده $GABA_A$ نیز حداقل

Archive of SID

www.SID.ir

۱۱ جایگاه مجزا برای کنش متقابل با لیگاندهای مختلف وجود دارد.[۱۶]

مشخص شده است که ترکیب‌های فلاونوئیدی می‌توانند با جایگاه بنزودیازپینی گیرنده $GABA_A$ کنش متقابل داشته باشند.[۱۷] این ترکیب‌ها که به عنوان بنزودیازپین‌های گیاهی شناخته شده‌اند، اثرات تعدیلی متفاوتی بر جایگاه بنزودیازپینی گیرنده $GABA_A$ دارند اما فاقد اثرات جانبی بنزودیازپین‌ها هستند.[۱۸] در مقایسه با دیازپام که آگونیست کامل جایگاه بنزودیازپینی است، این ترکیب‌ها لیگاندهای انتخابی و به نسبت خفیف گیرنده بنزودیازپینی با نمایه‌دارویی هستند که پیشنهاد کننده عمل آگونیست نسبی آنهاست.[۱۹]

اگرچه بنزودیازپین‌ها مناسب‌ترین گروه دارویی برای عملکرد ضد اضطرابی هستند، ولی به طور عمده موجب تسکین و خواب آلودگی نیز می‌شوند.[۲۰] بنابراین، به نظر می‌رسد فلاونوئیدهای صمغ گیاه چرخه نسبت به دیازپام، عملکرد اختصاصی‌تری روی گیرنده بنزودیازپینی دارند و هنگامی که برای عملکرد ضداضطرابی به کار می‌روند، اثرات منفی تسکین دهندگی را ندارند.

نتایج متنوع حاصل از عملکرد بنزودیازپین‌ها و فلاونوئیدها بر روی انواع ترکیب‌های زیر واحدی گیرنده‌های $GABA_A$ نشان می‌دهد که مطالعه‌های آینده باید بر اساس شناخت ترکیب زیر واحدی باشد.[۱۶] اینکه فلاونوئیدهای موجود به جایگاه بنزودیازپینی کدام زیرواحد گیرنده $GABA_A$ و به کدام ناحیه از مغز متصل می‌شوند، به طور دقیق مشخص نیست و به تحقیقات بیش‌تری نیاز دارد. اما شواهد نشان دهنده تمایل بیشتر به زیر واحد α_2 و تمایل کم‌تر به زیر واحد α_1 است؛ زیرا گیرنده‌های $GABA_A$ دارای زیر واحدهای α_1 و α_2 عملکرد مجزایی در هیپوکامپ دارند. زیر واحدهای α_2 به طور عمده در مدارهایی متمرکز شده‌اند که میانجی‌گر اثرات ضدتشنجی و ضداضطرابی دیازپام هستند و مدارهای مغزی که گیرنده α_1 دارند، تسکین را میانجی‌گری می‌کنند و فعال شدن این گیرنده‌ها توسط دیازپام تأثیری بر اضطراب ندارد.[۲۱]

در مجموع شواهد نشان می‌دهند که ترکیب‌های فلاونوئیدی موجود در عصاره‌های صمغ گیاه چرخه به عنوان آگونیست نسبی و به طور گزینشی با تمایل بیش‌تر به زیر واحد α_2 و تمایل کم‌تر به زیر واحد α_1 گیرنده‌های $GABA_A$ کنش متقابل می‌کنند و باعث اثرات ضدتشنجی و ضداضطرابی مشابه دیازپام و اثرات تسکین دهندگی متفاوت با دیازپام می‌شوند.

*مراجع:

1. Aiken SP, Brown WM. Treatment of epilepsy: existing therapies and future developments. Front Biosci 2000 Nov; 5: 124-52

2. Raza M, Shaheen F, Choudhary MI, et al. Anticonvulsant activities of ethanolic extract and aqueous fraction isolated from Delphinium dnudatum. J Ethnopharmacol 2001 Nov; 78(1): 73-8

3. Ghahreman A. Iranian naturelle colorfull flora. La. Science faculty, Tehran univ, Rangelands and Forests Research Institute 1986; 9: 1059-60 [In Persian]

4. Mahmodi Y, Yasa N. Investigation of chemical structure of L. Acanthodes (Bioss)O. Kontz flavonoids. La. Pharmacology faculty, Tehran University, 1995; Tez number; 3346 [In Persian]

5. Ambavade SD, Kasture VS, Kasture SB. Anticonvulsant activity of roots and rhizomes of Glycyrrhiza glabra. J Indian Pharmacol 2002; 34: 251-5

6. Wang HH, Liao JF, Chen CF. Anticonvulsant effect of water extract of Scutellariae radix in mice. J Ethnopharmacol

Archive of SID

www.SID.ir

2000 Nov; 73 (1-2): 185-90
7. Mora S, Diaz-Veliz G, Lungenstrass H, et al. Central nervous system activity of the hydroalcoholic extract of Casimiroa edulis in rats and mice. J Ethnopharmacol 2005 Feb 28; 97(2): 191-7
8. Kasture VS, Kasture SB, Chopde CT. Anticonvulsive activity of Butea monosperma flowers in laboratory animals. Pharmacol Biochem. Behav 2002 Jul; 72(4): 965-72
9. Ambavade SD, Mhetre NA, Tate VD, Bodhankar SL. Pharmacological evaluation of the extracts Sphaerantus indicus flowers on anxiolytic activity in mice .J Indian. pharmacol 2006 Aug; 38(4): 254-9
10. Aji BM, Onyeyili PA, Osunkwo UA. The central nervous effects of Mitragyna africanus (Willd) stembark extract in rats. J Ethnopharmacol 2001 Oct; 77(2-3): 143- 9
11.Carvalho-Freitas MIR, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from Citrus aurantium L. Biol Pharm Bull 2002 Dec; 25(12): 1629-33
12. Otobone FJ, Martins JVC, Trombelli MA, et al. Anxiolytic and sedative effects of a combined extract of Passiflora alata Dryander and Valeriana officinalis L in rats. J Maringa 2005; 27(2): 145-50
13. Shen DW, Higgs MH, Salvay D, et al. Morphological and electrophysiological evidence for an ionotropic GABA receptor of novel pharmacology. J Neurophysiol 2002 Jan; 87(1): 250-6
14. Gulacsi A, Lee CR, Sík A, et al. Cell type-specific differences in chloride-regulatory mechanisms and GABA (A) receptor -mediated Inhibition in rat substantia nigra. J Neurosci 2003 Sep 10; 23(23): 8237-46
15. Fisher A, Walker MC, Bowery NG. Mechanism of action of anti-epileptic drugs part I. J N S E 2003 Sep; 17(2): 157-69
16. Johston GAR. $GABA_A$ receptor channel pharmacology. J Current. Pharaceutical Design 2005; 11(15): 1867-85
17. Huang X, Liu T, Gu J, et al. 3D-QSAR Model of flavonoids binding of benzodiazepine site in $GABA_A$ receptors. J Med Chem 2001; 4(12): 1883-91
18. Hanrahan JR, Chebib M, Davucheron NLM, et al. Semisynthetic preparation of amentoflavone: a negative modulator at GABAA receptors. J Bioor Med Chem Lett 2003; 13 : 2281–4
19. Wolfson P, Hoffmann DL. An investigation into the efficacy of scutellaria lateriflora in healthy volunteers. J Alternative Therap 2003 Mar-Apr;9(2): 74-8
20. Cha HY, Seo JJ, Park JH, et al. Anxiolytic effect of total saponin fraction from Ginseng Radix Rubra on the elevated plus-maze model in mice. J Gineseng.Res 2004; 28(3): 132-5
21. Fritschy JM, Brunig I. Formation and plasticity of GABAergic synapses: physiological mechanisms and pathophysiological implication. J Pharmacol Therap 2003 Jun; 98(3): 299-323

Archive of SID

www.SID.ir