Archive of SID

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021

کومش- جلد ۲۳، شماره ۳ (پیاپی ۸۳)، خرداد و تیر ۱۴۰۰

بررسی اثرات شبه ضدافسردگی و شبه ضداضطرابی عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار (*Salvia spinosa*) در موش سوری

زهرا کوزه‌گر [۱](Pharm.D)، فاطمه یوسف‌بیک [۲](Ph.D)، بهرام سلطانی تهرانی [۱](Ph.D)، آزاده متولیان [۱و۳*](Ph.D)

۱- گروه فارماکولوژی-توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲- گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوش و حلق و بینی، گروه گوش، حلق، بینی و جراحی سر و گردن، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۱۳-۳۳۴۸۶۴۷۵ motavallian.azadeh@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۵/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۹/۵

چکیده

هدف: به منظور درمان افسردگی و اضطراب، تولید داروهای جدید با عوارض جانبی کم‌تر و اثربخشی بیش‌تر نیاز می‌باشد. هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی عصاره متانولی گیاه مریم گلی خاردار می‌باشد.

مواد و روش‌ها: به منظور ارزیابی اثرات ضد اضطراب و لکوموتور اکتیویتی حیوانات تحت درمان با عصاره متانولی مریم گلی خاردار (SSME) [۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (mg/kg)، داخل صفاقی] از آزمون ماز مرتفع بعلاوه‌ای شکل (EPM) و زمینه باز (OFT) استفاده شد. اثرات ضد افسردگی عصاره با استفاده از آزمون‌های شنای اجباری (FST) و معلق ماندن از دم (TST) بررسی شد. میزان فنول و فلاونوئید تام عصاره با استفاده از روش اسپکتروفتومتر تعیین شد.

یافته‌ها: تجویز داخل صفاقی SSME (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ mg/kg) موجب افزایش درصد زمان سپری شده و درصد ورود به بازوی باز در مقایسه با گروه کنترل در آزمون EPM شد. در آزمون OFT نیز دوز ۱۰۰mg/kg عصاره، سبب کاهش معناداری در میزان لکوموتور اکتیویتی نسبت به گروه کنترل شد. در هر دو آزمون FST و TST مدت زمان بی‌حرکتی در گروه‌های دریافت‌کننده SSME (۲۵mg/kg، ۵۰، ۱۰۰) نسبت به گروه کنترل به شکل معنی‌داری کاهش یافت. میزان فنول تام عصاره متانولی برابر با ۵۵/۱۷ میلی‌گرم معادل گالیک اسید در هر گرم عصاره و میزان فلاونوئید تام برابر با ۵۳/۰۷ میلی‌گرم معادل کوئرستین در هر گرم عصاره تعیین گردید.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه، گیاه مریم گلی خاردار دارای اثرات شبه ضد اضطراب و شبه ضد افسردگی در مدل‌های رفتاری حیوانی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ترکیبات ضد افسردگی، ترکیبات ضد اضطراب، گیاه مریم گلی خاردار، موش سوری

مقدمه

افسردگی و اضطراب به عنوان اختلالات روانی مزمن، شایع و ناتوان‌کننده، از جمله بیماری‌های مهم در نظام سلامت جهانی بوده و جزو ده عامل اصلی مرگ و میر به شمار می‌روند. هم‌چنین مطالعات نشان می‌دهند درصد شیوع این اختلال در کشورهای در حال توسعه به مراتب بیش‌تر از کشورهای توسعه‌یافته است [۲،۱].

علائم افسردگی شامل اختلالات شناختی، فیزیکی و رفتاری می‌باشد. خلق افسرده، اختلالات خواب، فقدان و از دست دادن لذت نسبت به فعالیت‌هایی که بیمار قبلاً به آن‌ها علاقه‌مند بوده است، کاهش یا افزایش اشتها و وزن، تحلیل انرژی و احساس خستگی، اختلال در تمرکز و حافظه، اضطراب و گریز از اجتماع، احساس گناه‌کار بودن، افکار پیرامون مرگ و خودکشی از جمله علائم اصلی افسردگی می‌باشند [۳،۲].

اضطراب پاتولوژیک نیز یکی از شایع‌ترین اختلالات روحی-روانی است که موجب اختلال در زندگی روزمره و رنج بیماران می‌گردد [۵،۴]. افسردگی و اضطراب در برخی بیماران به‌صورت توأم بوده و مشخص شده است که در بیماران مضطرب احتمال بروز افسردگی بیش‌تر می‌باشد [۵].

متداول‌ترین داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی کلاسیک شامل داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (Tricyclic Antidepressants- TCAs) مانند آمی‌تریپتیلین، نورتریپتیلین و دزیپرامین، مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors-SSRIs) مانند

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]
Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021

فلوکستین، سرترالین، سیتالوپرام و مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (Monoamine Oxidase Inhibitors -MAOIs) ازجمله مکلوبماید و ترانیل‌سیپرومین می‌باشند [۶]. با وجود دستجات متنوعی از داروهایی که برای درمان اضطراب و افسردگی در دسترس هستند، هم‌چنان بهبودی کامل به دلایلی ازجمله عوارض جانبی و ترس از وابستگی به داروهای شیمیایی امکان‌پذیر نمی‌باشد [۷]. به همین دلیل جست‌وجوی داروهای کارآمدتر ضروری بوده و در این میان توجه ویژه‌ای به داروهای گیاهی صورت گرفته است [۸].

از گیاهانی که در طب سنتی به اثرات درمانی آن توجه ویژه‌ای شده است گیاه مریم‌گلی با نام علمی (*Salvia L.*) می‌باشد که یکی از بزرگ‌ترین جنس‌های خانواده نعناییان (*Labiatae*) بوده و به طور گسترده‌ای در آمریکا، اروپا و آسیا پراکنده شده است [۹]. گونه *S.spinosa* (مریم‌گلی خاردار) از این جنس توزیع گسترده‌ای در مناطق مختلف جهان شامل ترکیه، ایران (شمال غرب، غرب، مرکز، شمال شرق و شرق کشور)، قفقاز، افغانستان، سوریه، عراق، لبنان، فلسطین و مصر دارد [۱۰،۹]. در طب سنتی گونه‌های مختلف این گیاه به عنوان درمان‌کننده بیماری‌های عروق کرونر و عروق مغزی، تسکین‌دهنده درد، اختلالات خواب، نارسایی مزمن کلیوی، دیس منوره و آمنوره، ضد سرفه، ضد سرماخوردگی، آنتی‌اکسیدانت، ضد باکتری، ضد دیابت، ضد تومور، ضد التهاب، رفع‌کننده ضعف و ناتوانی جنسی تجویز می‌شوند [۱۱-۱۳]. هم‌چنین اثرات برخی از گونه‌های *salvia* نظیر *Salvia officinalis*، *Salvia miltiorrhiza*، *Salvia lavandulaefolia*، *Salvia aethiopis*، *Salvia Mexicana* و *Salvia haematodes* بر روی سیستم اعصاب مرکزی (اثرات آرام‌بخش و خواب‌آور، اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی، ضد تشنج، شل‌کننده ماهیچه‌های اسکلتی، ضد درد و ضد التهاب، نوروپروتکتیو) پیرو مطالعات فارماکولوژیک از طریق تعدیل مسیر دوپامینرژیک، تأثیر بر رسپتورهای گابا (Amino – Butyric Acid- GABA)، سروتونین، دوپامین و آدرنالین تائید شده است [۱۵،۱۴،۱۱]. گیاه مریم‌گلی خاردار نیز به صورت سنتی برای درمان اسهال، اختلالات ادراری، دردهای قفسه سینه و معده مصرف دارد [۱۶].

از نظر فیتوشیمیایی گیاهان متعلق به جنس مریم‌گلی ترکیبات مختلفی نظیر ویتامین‌های گروه B، مونوترپن‌ها، دی‌ترپن‌ها، تری‌ترپن‌ها و ترکیبات فنولی را دارا می‌باشند. از جمله ترکیبات فنولی موجود در این گیاهان می‌توان به اسیدهای فنولیک (اسیدهای کافئیک، کارنوزیک و رزمارینیک) و فلاونوئیدها (لوتئولین، آپی‌ژنین و کوئرستین) اشاره کرد که دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌باکتریال هستند [۱۷-۱۹]. گیاه مریم‌گلی خاردار نیز حاوی میزان بالایی از ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی (آپی‌ژنین و لوتئین) می‌باشد و در همین راستا خواص ضدمیکروبی، آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌پرولیفراتیو آن را می‌توان به وجود این ترکیبات نسبت داد [۲۰].

علی‌رغم بررسی اثرات سایر گونه‌های مریم‌گلی بر روی سیستم اعصاب مرکزی [۲۱،۱۷،۱۱]، تاکنون مطالعه‌ای در خصوص بررسی اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی گیاه مریم‌گلی خاردار صورت نگرفته است. لذا در این مطالعه برآنیم تا برای اولین بار به بررسی اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار و مقایسه آن با داروهای ضد اضطراب (دیازپام) و ضد افسردگی (فلوکستین، ایمی‌پرامین) رفرنس با استفاده از مدل‌های حیوانی افسردگی و اضطراب بپردازیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی و ملاحظات اخلاقی. این مطالعه از نوع تجربی بوده و از موش‌های سوری نر بالغ با وزن تقریبی ۵±۲۵ گرم استفاده شد. حیوانات از لانه حیوانات دانشکده داروسازی گیلان تهیه گردیده، در گروه‌های ۶ تایی تقسیم شده (گروه کنترل دریافت‌کننده حامل، ۳ گروه کنترل مثبت و ۴ گروه دریافت‌کننده دوزهای مختلف عصاره متانولی گیاه) و با سیکل منظم ۱۲ ساعته روشنایی/ تاریکی، دمای محیط ۲۳-۲۱ درجه سانتی‌گراد و نیز دسترسی کافی به غذا و آب نگهداری شدند.

از هر حیوان تنها یک بار برای انجام آزمایش‌ها استفاده شده و تمامی آزمایش‌ها در بازه زمانی ۸ تا ۱۳ انجام گرفته است. این مطالعه بر اساس مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان (شناسه IR.GUMS.REC.1398.253 به تاریخ ۹۸/۵/۱۲) اجرا شده است.

روش تهیه عصاره متانولی مریم‌گلی خاردار. گیاه مریم‌گلی خاردار در تابستان سال ۱۳۹۷ از منطقه رستم‌آباد استان گیلان جمع‌آوری و بعد از شناسایی و تائید توسط کارشناس، با کد هرباریومی HGUM ۱۱۲ در هرباریوم دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی گیلان نگهداری شد. گیاه مربوطه در شرایط سایه، دما و رطوبت آزمایشگاهی خشک گردیده، بخش‌های هوایی گیاه به وسیله آسیاب دستی پودر شده (۵۰۰ گرم) و سپس عصاره‌گیری به روش پروکولاسیون برای ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با متانول انجام شد و حلال به دست آمده توسط دستگاه تقطیرکننده چرخان تبخیر شد [۲۲]. عصاره بعد از خشک شدن کامل در ظرف شیشه‌ای درون یخچال تا زمان انجام مطالعات حیوانی نگهداری شد.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]
Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021

تعیین میزان فنول و فلاونوئید تام عصاره متانولی مریم‌گلی خاردار. مقدار فنول تام با استفاده از روش فولین – سیوکالتیو تعیین گردید [۲۳]. به ۱ میلی‌لیتر از عصاره متانولی ۵ میلی‌لیتر از واکنشگر فولین–سیوکالتیو و بعد از ۱۰ دقیقه ۴ میلی‌لیتر محلول بیکربنات اضافه شده و محلول در دمای اتاق و تاریکی به مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شد. جذب نمونه‌ها در طول موج ۷۶۵ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر در مقابل بلانک خوانده شد. گالیک اسید به عنوان استاندارد برای رسم منحنی کالیبراسیون به کار رفت و میزان فنول تام بر اساس میزان معادل "میلی‌گرم گالیک اسید در گرم عصاره" گزارش گردید [۲۴].

به منظور تعیین فلاونوئید تام از روش رنگ‌سنجی کلرید آلومینیوم استفاده شد. برای این منظور ۵ میلی‌لیتر از آلومینیوم تری‌کلرید (۲٪ در متانول) به ۵ میلی‌لیتر عصاره (۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) اضافه گردید. جذب محلول بعد از ۱۰ دقیقه در طول موج ۴۱۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. منحنی استاندارد با محلول‌های کوئرستین در حلال متانول تهیه شد و میزان فلاونوئید تام بر اساس میزان معادل "میلی‌گرم کوئرستین در گرم عصاره" گزارش گردید [۲۵].

ترکیبات و گروه‌های آزمایشی. عصاره متانولی مریم‌گلی خاردار (۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای تزریق به حیوانات، با استفاده از میزان مختصری توئین (Tween 80) در آب مقطر به روش رقیق‌سازی تهیه گردید. فلوکستین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ایمی‌پرامین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به عنوان داروهای گروه کنترل مثبت در تست‌های رفتاری افسردگی به ترتیب از شرکت داروسازی عبیدی (ایران) و سبحان دارو تهیه گردید. دیازپام (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به عنوان داروی گروه کنترل مثبت در تست‌های رفتاری اضطراب از شرکت داروسازی کاسپین تامین تهیه گردید. در گروه کنترل دریافت‌کننده حامل، آب مقطر با میزان مختصری توئین (Tween 80) تجویز گردید. همه محلول‌ها به صورت تازه، نیم‌ساعت قبل از انجام هر آزمون تهیه شده و به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شدند. دوزهای انتخابی بر اساس مطالعات قبلی صورت گرفته است [۲۷،۲۶].

تست‌های رفتاری. به منظور بررسی اثرات ضد افسردگی از آزمون شنای اجباری Forced Swim Test (FST) [۲۸] و آویزان کردن موش از دم Tail Suspension Test (TST) [۲۹] و برای بررسی لکوموتور اکتیویتی و رفتارهای ضد اضطرابی به ترتیب از آزمون زمینه باز Forced Swim Test (OFT) و آزمون ماز مرتفع بعلاوه‌ای شکل Elevated Plus-Maze (EPM) [۳۰] استفاده شد.

آزمون شنای اجباری (FST). آزمون شنای اجباری (FST) یکی از پرکاربردترین مدل‌های رفتاری در جوندگان برای بررسی اثرات ضد افسردگی داروها و ترکیبات جدید می‌باشد. در این متد، موش در یک سیلندر شفاف به قطر ۱۵ سانتی‌متر که تا ارتفاع ۳۵ سانتی‌متر از آب با دمای ۲۵–۲۲ درجه سلسیوس پر شده است قرار می‌گیرد، به گونه‌ای که پای موش به کف استوانه برخورد نکند. مدت زمان بی‌حرکتی حیوان (عدم شنای حیوان و معلق ماندن آن روی سطح آب) در طول ۶ دقیقه اندازه‌گیری می‌شود. ۲ دقیقه اول به‌عنوان تمرین و برای تطابق حیوان با محیط در نظر گرفته می‌شود [۲۸].

آزمون معلق ماندن از دم (TST). در آزمون معلق ماندن از دم (TST)، حیوان را از ارتفاع ۳۳ سانتی‌متری به‌صورت معلق آویزان کرده و دم موش را با استفاده از نوارچسب ثابت می‌کنیم. زمان بی‌حرکتی حیوان در عرض ۶ دقیقه ضبط می‌شود. ۲ دقیقه اول به عنوان تمرین و برای تطابق حیوان با محیط در نظر گرفته می‌شود. بعد از هر بار آزمون موش به قفس نگهداری حیوان بازگردانده می‌شود [۲۹].

آزمون زمینه باز (OFT). در آزمون زمینه باز (OFT)، از یک جعبه چوبی (۳۰×۳۰ سانتی‌متر) با دیواره‌های ۴۰ سانتی‌متری برای بررسی فعالیت لوکوموتور/ کاوشگرانه حیوان در یک محیط ساکت و آرام استفاده می‌شود. موش ۳۰ دقیقه پس از تزریق داخل صفاقی در مرکز جعبه قرار داده می‌شود و تعداد خانه‌هایی که حیوان با هر ۴ دست و پا در آن قرار می‌گیرد، مدت زمان حضور در ناحیه مرکزی دستگاه و نیز تعداد rearing حیوان توسط دوربینی که به رایانه متصل است ضبط می‌شود. سپس اطلاعات توسط نرم‌افزار اتوویژن (version 3.1, Noldus Information Technology, The Netherlands) آنالیز می‌شوند. مدت زمان هر آزمون ۵ دقیقه می‌باشد [۳۱].

آزمون ماز مرتفع به علاوه‌ای شکل (EPM). به منظور سنجش فعالیت و رفتارهای مرتبط با اضطراب موش‌ها از آزمون ماز مرتفع به علاوه‌ای شکل (EPM) استفاده می‌شود. دستگاه دارای ۲ بازوی باز و ۲ بازوی بسته دارای دیوارهایی (۵×۳۰ سانتی‌متر) به ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر از سطح زمین می‌باشد. یک مربع مرکزی (۵×۵ سانتی‌متر) متصل‌کننده بازوها است. آزمون در یک اتاق ساکت و بی‌صدا انجام می‌شود. روشنایی اتاق به واسطه ۲ لامپ فلوئورسانت ۴۰ وات که در فاصله ۳ متری از دستگاه قرار دارند تأمین می‌شود. داروها ۳۰ دقیقه قبل از قرار دادن حیوان در دستگاه تزریق می‌شوند. موش را در مرکز دستگاه به نحوی که رو به یک راهروی باز باشد قرار داده تا به مدت ۵ دقیقه آزادانه حرکت کند. دستگاه مابین آزمون‌ها و پس از آزمون توسط پنبه آغشته به محلول اتانول ۱۰٪ به طور کامل تمیز می‌شود. حرکات با استفاده از دوربین ضبط شده و

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]
Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021

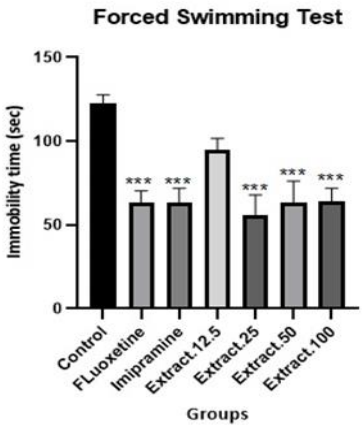
اطلاعات توسط نرم‌افزار اتوویژن پردازش می‌شوند. در طول این ۵ دقیقه رفتارهای موش شامل تعداد ورود به بازوی باز و بسته و مدت زمان متوسط سپری شده در بازوی باز و بسته ثبت می‌شود. تعداد ورود به بازوی باز (Entries into open arms: OAE) و مدت زمان سپری شده در بازوی باز (Time spent in open arms: OAT) به‌صورت درصدی از کل دفعات ورود به بازوی باز و بسته و نیز به‌عنوان درصدی از زمان کل نشان داده می‌شوند (OAE%, OAT%). افزایش درصد OAE و OAT به معنای کاهش سطح اضطراب حیوان در نظر گرفته می‌شود [۳۲].

تجزیه و تحلیل آماری. داده‌ها به کمک نرم‌افزار آمار Graph Pad Prism 8 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات ثبت شده و مقایسه بین دو گروه از تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه One-Way Analysis of Variance (ANOVA) و متعاقب آن از آزمون توکی (Tukey) استفاده گردید. P-value<۰/۰۵ به عنوان تفاوت معنادار آماری در نظر گرفته شد.

نتایج

تعیین میزان فلاونوئید و فنول تام. میزان فنول تام با استفاده از رسم منحنی استاندارد گالیک اسید ($y=0.00088x - 0.0388$, $R^2=0.9975$) محاسبه گردید. نتایج نشان داد که عصاره متانولی این گیاه دارای ۰/۰۰۳±۵۵/۱۷ میلی‌گرم معادل گالیک اسید در هر گرم از عصاره می‌باشد. همچنین میزان فلاونوئید تام با استفاده از رسم منحنی کالیبراسیون کوئرستین با معادله خط $y=0.0178x - 0.0119$, $R^2=0.995$ تعیین و به مقدار ۰/۰۱±۵۳/۰ میلی‌گرم معادل کوئرستین در هر گرم از عصاره خشک گزارش گردید.

اثرات عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار بر مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری (FST) در موش سوری. در شکل ۱ اثر عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار بر مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون FST نشان داده شده است. با توجه به نمودار فوق، مدت زمان بی‌حرکتی در موش‌های تحت درمان با عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل به شکل معنی‌داری ($P<۰/۰۰۱$) کاهش یافت. عصاره در غلظت‌های ذکر شده فعالیتی مشابه با ایمی‌پرامین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و فلوکستین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل نشان داد، به طوری‌که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های ذکر شده مشاهده نگردید. همچنین بین گروه‌های دریافت‌کننده عصاره باهم نیز تفاوت معناداری مشاهده نشد.



شکل ۱. اثرات عصاره متانولی گیاه مریم گلی خاردار (۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) روی مدت زمان بی‌حرکتی (ثانیه) در آزمون شنای اجباری. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده اند. ترکیبات ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شدند. ***P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل.

اثرات عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار بر مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون معلق ماندن از دم (TST) در موش سوری. در شکل ۲ اثر عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار بر مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون TST نشان داده شده است. با توجه به نمودار فوق، مدت زمان بی‌حرکتی در موش‌های تحت درمان با عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل به شکل معنی‌داری کاهش یافت ($P<۰/۰۱$). عصاره در غلظت‌های ذکر شده فعالیتی مشابه با ایمی‌پرامین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و فلوکستین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل نشان داد، به طوری‌که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های ذکر شده مشاهده نگردید. همچنین بین گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با هم نیز تفاوت معناداری مشاهده نشد.

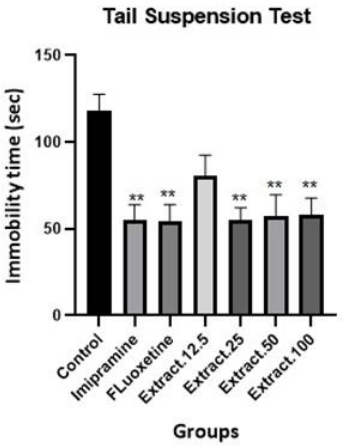
اثرات عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار بر درصد دفعات ورود به بازوی باز با استفاده از آزمون ماز مرتفع بعلاوه‌ای شکل (EPM) در موش سوری. نتایج به دست آمده از آزمون ماز مرتفع بعلاوه‌ای شکل در شکل ۳ نشان داده شده است. با توجه به نمودار فوق، در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دیازپام (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تعداد دفعات ورود حیوان به بازوهای باز ماز بعلاوه‌ای شکل نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت. همچنین بین گروه‌های

www.SID.ir

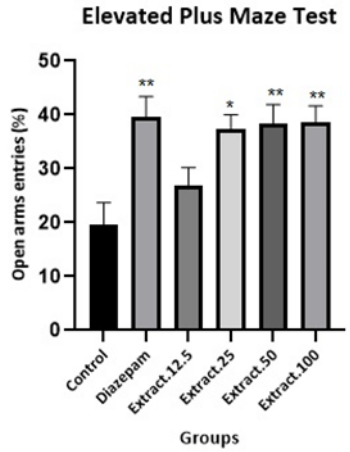
Archive of SID

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]
Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021

دریافت‌کننده عصاره با هم و با گروه دریافت‌کننده دیازپام از نظر افزایش درصد تعداد عبور تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

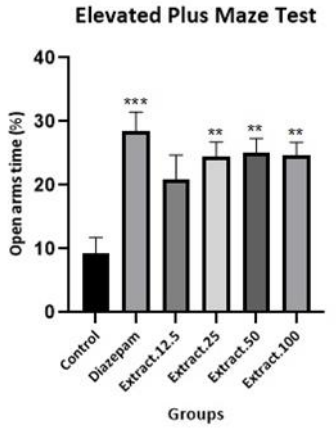


شکل ۲. اثرات عصاره متانولی گیاه مریم گلی خاردار (۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) روی مدت زمان بی‌حرکتی (ثانیه) در آزمون معلق ماندن از دم. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. ترکیبات ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شدند. **P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل



شکل ۳. اثرات عصاره متانولی گیاه مریم گلی خاردار (۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر درصد تعداد ورود به بازوهای باز در آزمون ماز مرتفع بعلاوه‌ای شکل. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. ترکیبات ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شدند. *P<۰/۰۵ و**P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل.

اثرات عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار بر درصد زمان سپری شده در بازوی باز با استفاده آزمون ماز مرتفع بعلاوه‌ای شکل (EPM) در موش سوری. همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، نتایج به دست آمده از آزمون ماز مرتفع به علاوه‌ای شکل نشان داد که درصد زمان سپری شده در بازوهای باز نسبت به کل بازوها در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دیازپام (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) به طور معناداری افزایش یافت. بعلاوه بین گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با هم و با گروه دریافت‌کننده دیازپام تفاوت معناداری مشاهده نشد.



شکل ۴. اثرات عصاره متانولی گیاه مریم گلی خاردار (۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) روی درصد زمان سپری شده در بازوهای باز در آزمون ماز مرتفع بعلاوه‌ای شکل. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. ترکیبات ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شدند. ***P<۰/۰۰۱ و **P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل.

اثرات عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار بر تعداد خانه‌های عبوری با استفاده از آزمون زمینه باز (OFT) در موش سوری. با توجه به جدول ۱، حیوانات دریافت‌کننده عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار (غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، کاهش معنادار تعداد عبور از خانه‌ها ($P<۰/۰۵$) و افزایش معنادار مدت زمان حضور در ناحیه مرکزی دستگاه ($P<۰/۰۵$)، نسبت به گروه کنترل را نشان دادند. در حالی‌که در غلظت‌های دیگر اختلاف پارامترهای ذکر شده با گروه کنترل معنادار نبود. هم‌چنین در گروه دریافت‌کننده دیازپام (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نیز کاهش در تعداد عبور از خطوط ($P<۰/۰۱$)، افزایش در مدت زمان حضور در ناحیه مرکزی ($P<۰/۰۰۱$) و نیز کاهش rearing حیوانات ($P<۰/۰۱$) مشاهده شد که تفاوت هر سه پارامتر در مقایسه با گروه کنترل معنادار بود.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021]

جدول ۱. اثرات عصاره متانولی گیاه مریم گلی خاردار (۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) روی تعداد عبور از خطوط، مدت زمان حضور در ناحیه مرکزی و تعداد rearing در آزمون زمینه باز. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده اند. ترکیبات ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون به صورت داخل صفاقی به حیوانات تجویز شدند. P<۰/۰۵* و P<۰/۰۱** و P<۰/۰۰۱*** در مقایسه با گروه کنترل

گروه / تست	کنترل	ایمی پرامین	فلوکستین	دیازپام	عصاره ۱۲/۵	عصاره ۲۵	عصاره ۵۰	عصاره ۱۰۰
تعداد عبور از خطوط	۹۲/۷ ± ۱۱/۲	۷۹/۶ ± ۵/۷	۷۲/۸ ± ۹/۲	۵۱/۳ ± ۲/۲ **	۸۳/۸ ± ۷/۶	۷۳/۳ ± ۸/۳	۷۱/۳ ± ۶/۷	۵۵/۳ ± ۵/۴ *
مدت زمان حضور در ناحیه مرکزی	۱۲/۳ ± ۱/۲	۱۹ ± ۲/۴	۱۸/۵ ± ۱/۵	۲۸ ± ۲/۵ ***	۱۵/۷ ± ۳/۶	۲۱/۸ ± ۱/۶	۲۱/۸ ± ۱/۸	۲۳/۶ ± ۱/۳ *
تعداد rearing	۳۳/۷ ± ۲/۳	۳۱/۳ ± ۱/۳	۳۲/۸ ± ۱/۵	۲۳/۳ ± ۱/۶ **	۳۳/۸ ± ۱/۸	۳۳/۷ ± ۱/۱	۳۲/۵ ± ۱/۸	۳۱ ± ۱/۶

بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر به بررسی فعالیت شبه ضد افسردگی و شبه ضد اضطراب عصاره متانولی اندام هوایی گیاه *Salvia spinosa L.* پرداختیم. آزمون شنای اجباری و آزمون معلق ماندن از دم دو آزمون رفتاری مطمئن و سریع بوده که به طور گسترده در غربالگری ترکیبات با خاصیت ضدافسردگی به‌کار می‌روند [۳۳،۲۹] و برای گروه‌های اصلی داروهای ضدافسردگی حساسیت دارند [۳۴،۲۹]. طبق مطالعات انجام شده دو داروی ایمی‌پرامین و فلوکستین مدت زمان بی‌حرکتی را پیرو تست‌های مربوطه کاهش می‌دهند [۳۴-۳۶]. در مطالعه حاضر نیز در هر دو آزمون FST و TST، دو داروی رفرنس مذکور اثرات ضد افسردگی نشان داده و هم‌چنین اثرات ضد افسردگی گیاه مریم‌گلی خاردار مشخص گردید، به طوری که مدت زمان بی‌حرکتی در حیوانات تحت درمان با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری کاهش یافت. هر چند نمی‌توان مکانسیم دقیق اثرگذاری عصاره متانولی گیاه مذکور را پیش‌بینی کرد اما به نظر می‌رسد با توجه به اثرات ضدافسردگی مشابه عصاره با داروی ایمی‌پرامین و فلوکستین هر دو سیستم سروتونرژیک و آدرنرژیک در بروز اثرات ضدافسردگی گیاه مؤثر باشند.

در آزمون OFT نیز میزان لکوموتور اکتیویتی با تمامی دوزهای تجویزی نسبت به گروه کنترل کم‌تر و با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره این کاهش معنادار بود، هر چند که این اثر نسبت به گروه دیازپام به عنوان داروی رفرنس کم‌تر بود. همین امر فرضیه کاهش زمان بی‌حرکتی ناشی از اثرات تحریک‌کنندگی عصاره (Psycho-stimulant effects) در تست‌های رفتاری افسردگی را رد کرده و بر این اساس اثرات ضد افسردگی دیده شده از گیاه در آزمون‌های FST و TST به صورت مثبت کاذب نمی‌باشد [۳۷]. هم‌چنین دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره سبب افزایش مدت زمان حضور در ناحیه مرکزی دستگاه شد که خود تائیدی بر اثرات شبه ضد اضطراب گیاه می‌باشد. در گروه تحت درمان با دیازپام بیش‌ترین میزان کاهش در تعداد خانه‌های عبوری و تعداد rearing حیوانات، نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که می‌توان آن را ناشی از بروز اثرات سداتیو دیازپام دانست [۳۸]. با توجه به نتایج حاصل از آزمون زمینه باز می‌توان این احتمال را داد که با افزایش دوز عصاره گیاه مدنظر احتمال بروز اثرات سداتیو وجود دارد. برای تائید دقیق این موضوع نیاز به بررسی دقیق‌تر اثرات سداتیو دوزهای مختلف عصاره با استفاده از آزمون‌های رفتاری مناسب می‌باشد.

در تست EPM هر چه حیوان مدت زمان بیش‌تری را در بازوهای بسته سپری کند و از بازوهای باز دوری کند نشان‌دهنده اضطراب بیش‌تر می‌باشد و تجویز دیازپام به عنوان داروی رفرنس سبب می‌شود حیوان مدت زمان بیش‌تری را در بازوهای باز سپری کند [۳۹،۳۲]. در این مطالعه نیز داروی دیازپام در آزمون EPM موجب افزایش درصد تعداد ورود و درصد زمان سپری شده حیوان در بازوهای باز شد. هم‌چنین عصاره گیاه مریم‌گلی خاردار نیز با غلظت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معناداری موجب افزایش درصد تعداد دفعات ورود حیوان به بازوهای باز و افزایش درصد زمان سپری شده در بازوهای باز نسبت به گروه کنترل گردید که نشان‌دهنده اثرات ضد اضطراب عصاره متانولی گیاه مذکور می‌باشد.

مطالعات گسترده‌ای از سال ۱۹۶۶ تا به امروز در خصوص اثربخشی مواد موثره گیاهان بر روی افسردگی و اضطراب انجام شده است. این مطالعات نشان داده است که برخی از متابولیت‌های گیاهان از جمله پلی‌فنول‌ها (فلاونوئیدها، اسیدهای فنولیک، لیگنین‌ها، کوارین‌ها)، آلکالوئیدها، ترپن‌ها و ترپنوئیدها، ساپونین و ساپوژنین‌ها، آمین‌ها و کربوهیدرات‌ها دارای فعالیت ضدافسردگی و ضد اضطراب هستند [۴۰]. در مطالعاتی که به بررسی فیتوشیمیایی گونه‌های مختلف جنس مریم‌گلی پرداخته است ترکیبات مختلفی نظیر ویتامین‌های گروه

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]
Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021

B، مونوترپن‌ها، دی‌ترپن‌ها، تری‌ترپن‌ها و ترکیبات فنولی جداسازی شده‌اند. از جمله ترکیبات فنولی می‌توان به اسیدهای فنولیک (اسیدهای کافئیک، وانیلیک و رزمارینیک) و فلاونوئیدها (لوتئولین، آپی‌ژنین و کوئرستین) اشاره کرد که دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی هستند [۱۷-۱۹].

در مطالعه دکتر بهادری و همکاران به میزان بالای فنول و فلاونوئید تام عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار اشاره شده است. هم‌چنین این محققین گزارش کرده‌اند که عصاره متانولی گیاه مذکور دارای بالاترین فعالیت آنتی‌اکسیدانی و جاروب‌کننده رادیکالی در تست DPPH و مهارکننده گزانتین اکسیداز می‌باشد [۲۰]. بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز میزان فنول تام در این عصاره ۵۵/۱۷ میلی گرم برحسب گالیک‌اسید در هر میلی‌گرم از عصاره خشک و میزان فلاونوئید تام برابر ۰۷/۰۱±۵۳/۰ میلی‌گرم معادل کوئرستین در هر گرم از عصاره متانولی می‌باشد.

در مطالعه فریبا هاشمی و همکاران در سال ۲۰۱۷ مشخص شده است که ترکیبات فنولی با مهار فعالیت مونوآمین اکسیداز و جلوگیری از تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد موجب بهبود فعالیت آنتی‌اکسیدانی مغز بعد از القاء افسردگی می‌شوند [۴۱]. از طرف دیگر امروزه نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز اختلالات سایکولوژیک به طور گسترده مطرح است. مطالعات نشان داده است که تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می‌تواند در پاتوژنز انواع مختلفی از اختلالات عصبی مانند اضطراب و افسردگی نقش داشته باشد [۴۲]. گیاهان دارویی منبع غنی از ترکیبات آنتی‌اکسیدان به‌شمار می‌آیند. از جمله این ترکیبات می‌توان به ترکیبات فنولی شامل فلاونوئیدها، اسیدهای فنولیک، لیگنان‌ها و کومارین‌ها اشاره نمود [۴۰]. با توجه به این‌که ترکیبات فنولی و فلاونوئیدها با اعمال اثر آنتی‌اکسیدان قوی می‌توانند در بهبود روند افسردگی تأثیرگذار باشند [۴۳] و از طرفی اثرات ضداضطرابی ترکیبات فلاونوئیدی از طریق تأثیر بر گیرنده‌های بنزودیازپینی متصل به گیرنده‌های گابا اثبات شده‌است [۴۴]، می‌توان بخشی از فعالیت ضدافسردگی و ضداضطرابی گیاه *S.spinosa* را به وجود این ترکیبات نسبت داد.

از دیگر مکانیسم‌های پیشنهادی برای اختلالات افسردگی می‌توان به فرضیه مونوآمین‌ها و کاهش عملکرد ترکیبات مونوآمینی در مغز اشاره کرد [۴۵]. اعتقاد بر این است که کاهش سطح میانجی‌های عصبی (سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین) مغز دلیل عمده افسردگی می‌باشد [۴۵]. در تأیید این یافته‌ها مشخص شده است ترکیباتی که توانایی افزایش میانجی‌های ذکر شده در مغز را داشته باشند، می‌توانند برای درمان افسردگی مناسب باشند [۴۶]. چندین مطالعه نقش ترکیبات فلاونوئیدی در بروز اثرات اضدافسردگی از طریق مکانیسم‌های مختلف شامل افزایش سطوح نوراپی‌نفرین و دوپامین در هایپوکمپ، مهار ترنسپورتر سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین و نیز مهار مونوآمین اکسیداز در آزمون‌های FST و TST را اثبات کردند [۴۸،۴۷]. هر چند سروتونین یکی از مهم‌ترین ناقل‌های عصبی دخیل در افسردگی می‌باشد ولی با این حال، یک سری مطالعات نشان داده‌اند که غلظت گابا نیز در طی افسردگی حاد کاهش می‌یابد. [۴۹] درخصوص اثرات ضدافسردگی ترکیبات گاباارژیک دو فرضیه افزایش انتقال عصبی گیرنده‌های گابا A و کاهش انتقال عصبی گیرنده‌های گابا B وجود دارند. [۵۰] استفاده از داروهای گیاهی جهت درمان افسردگی نیز بیش‌تر به نقش گیرنده‌های گابا A تاکید دارد [۵۰]. بر اساس مطالعاتی که تاکنون انجام شده ارتباط قوی بین سیستم گاباارژیک با سیستم سروتونیک در مبحث افسردگی اثبات شده است. [۵۱] بر اساس تمامی موارد ذکر شده در بالا در نهایت می‌توان این گونه برداشت کرد که احتمالاً هر سه سیستم آدرنرژیک، سروتونرژیک و نیز سیستم گاباارژیک در بروز اثرات ضدافسردگی این عصاره نقش دارند.

داروهای گیاهی که در درمان اضطراب و بی‌خوابی مؤثر هستند معمولاً روی سیستم گاباارژیک اثر کرده و از طریق مکانیسم‌های مختلف مانند اتصال به گیرنده‌های بنزودیازپینی و یا مکان‌های دیگر بر روی گیرنده‌های گابا A و نیز مهار آنزیم‌های درگیر در تولید گابا اعمال اثر می‌کنند [۲۵]. گیرنده‌های یونوتروپیک گابا، کانال‌های دریچه‌دار وابسته به لیگاند کلر هستند که مهار سریع انتقال نورونی را در مغز میانجی‌گری می‌کنند. بسیاری از ترکیبات شیمیایی گیاهان از طریق این گیرنده‌ها عمل می‌کنند. جنس سالویا منبع غنی از تعدیل‌کننده‌های گیرنده‌های گابا A است [۱۱]. مطالعاتی مبنی بر تأثیر فلاونوئیدها بر گیرنده‌های بنزودیازپینی نیز وجود دارد [۵۲،۴۴،۳۹]. بنابراین با توجه به وجود فلاونوئیدها در عصاره متانولی گیاه مریم گلی خاردار می‌توان در نظر گرفت که احتمالاً بخشی از اثرات ضداضطراب این گیاه از طریق تأثیر بر گیرنده‌های بنزودیازپینی متصل به گیرنده‌های گابا می‌باشد.

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر برای اولین بار اثرات شبه ضدافسردگی و شبه ضداضطرابی عصاره متانولی گیاه مریم‌گلی خاردار اثبات گردید. با این حال استفاده‌ی بالینی از این گیاه نیازمند پژوهش‌های بیش‌تر می‌باشد. به نظر می‌رسد ترکیبات فلاونوئید و فنول موجود در عصاره عامل بروز اثرات مذکور می‌باشند. با این وجود مطالعات بیش‌تر برای جداسازی ترکیبات فعال و نیز مکانیسم عملکرد دقیق ضد اضطراب و ضد

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]
Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021

افسردگی گیاه نیاز می‌باشد. با توجه به این‌که مدت زمان و روش تجویز عصاره روی فارماکوکینتیک ترکیبات فعال اثر می‌گذارد پیشنهاد می‌گردد اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی عصاره پیرو تجویز مزمن و حاد گیاه با حلال‌های مختلف بررسی گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بدین وسیله مراتب تشکر و سپاس خود را از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی گیلان و هم‌چنین معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گیلان اعلام می‌دارند.

منابع

[1] Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. Dialogues Clin Neurosci 2002; 4: 7.
https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy
PMid:22033824 PMCid:PMC3181668

[2] Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2017; 7: e017173.
https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173
PMid:28838903 PMCid:PMC5640125

[3] Battle DE. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). CoDAS 2013; 25: 191-192.

[4] Burijon BN. Biological bases of clinical anxiety: WW Norton & Co; 2007.

[5] Cummings CM, Caporino NE, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: 20 years after. Psychol Bull 2014; 140: 816-845.
https://doi.org/10.1037/a0034733
PMid:24219155 PMCid:PMC4006306

[6] Bschor T, Kilarski LL. Are antidepressants effective? A debate on their efficacy for the treatment of major depression in adults. Expert Rev Neurother 2016; 16: 367-374.
https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1155985
PMid:26891111

[7] Katzung BG. Basic and clinical pharmacology: Mc Graw Hill; 2012.

[8] Harvey AL. Natural products in drug discovery. Drug Discover Today 2008; 13: 894-901.
https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.07.004
PMid:18691670

[9] Jash SK, Gorai D, Roy R. Salvia genus and triterpenoids. Int J Pharmace Sci Res 2016; 7: 4710.

[10] Khatamzaz M. Flora of Iran, Research Institute of Forests and Rangelands. Famil Boraginac 2002; 504.

[11] Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. The pharmacological effects of Salvia species on the central nervous system. Phytother Res 2006; 20: 427-437.
https://doi.org/10.1002/ptr.1898
PMid:16619340

[12] Kamatou GP, Makunga N, Ramogola W, Viljoen AM. South African Salvia species: a review of biological activities and phytochemistry. J Ethnopharmacol 2008; 119: 664-672.
https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.06.030
PMid:18640254

[13] Salehi S, Golparvar AR, Hadipanah A. Identification of the chemical components of (Salvia spinosa L.) in Isfahan climatic conditions. 2014. (Persian).

[14] Federica C, Cristina N, Anna C, Nunziatina D, Antoonella L, Lucia M. In vitro binding studies of methanolic extracts from different Salvia species. Pharmacol Young Res 2006; 1: 1-10.

[15] Kintzios SE. Sage: the genus Salvia: CRC Press; 2000.
https://doi.org/10.1201/9780203304556

[16] Flamini G, Cioni PL, Morelli I, Bader A. Essential oils of the aerial parts of three Salvia species from Jordan: Salvia lanigera, S. spinosa and S. syriaca. Food Chem 2007; 100: 732-735.
https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.10.032

[17] Hamidpour M, Hamidpour R, Hamidpour S, Shahlari M. Chemistry, pharmacology, and medicinal property of sage (Salvia) to prevent and cure illnesses such as obesity, diabetes, depression, dementia, lupus, autism, heart disease, and cancer. J Tradit Complement Med 2014; 4: 82-88.
https://doi.org/10.4103/2225-4110.130373
PMid:24860730 PMCid:PMC4003706

[18] Walker JB, Sytsma KJ. Staminal evolution in the genus Salvia (Lamiaceae): molecular phylogenetic evidence for multiple origins of the staminal lever. Ann Bot 2007; 100: 375-391.
https://doi.org/10.1093/aob/mcl176
PMid:16926227 PMCid:PMC2735309

[19] Lu Y, Foo LY. Polyphenolics of Salvia-a review. Phytochemistry 2002; 59: 117-140.
https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00415-0

[20] Bahadori MB, Valizadeh H, Asghari B, Dinparast L, Farimani MM, Bahadori S. Chemical composition and antimicrobial, cytotoxicity, antioxidant and enzyme inhibitory activities of Salvia spinosa L. J Funct Foods 2015; 18: 727-736.
https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.09.011

[21] Herrera-Ruiz M, García-Beltrán Y, Mora S, Díaz-Véliz G, Viana GS, Tortoriello J, et al. Antidepressant and anxiolytic effects of hydroalcoholic extract from Salvia elegans. J Ethnopharmacol 2006; 107: 53-58.
https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.02.003
PMid:16530995

[22] Begashaw B, Mishra B, Tsegaw A, Shewamene Z. Methanol leaves extract Hibiscus micranthus Linn exhibited antibacterial and wound healing activities. BMC Complement Altern Med 2017; 17: 337.
https://doi.org/10.1186/s12906-017-1841-x
PMid:28651570 PMCid:PMC5485746

[23] Folin O, Ciocalteu V. On tyrosine and tryptophane determinations in proteins. J Biol Chem 1927; 73: 627-650.
https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)84277-6

[24] Miliauskas G, Venskutonis P, Van Beek T. Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. Food Chem 2004; 85: 231-237.
https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2003.05.007

[25] Kremer D, Joze Kosir I, Kosalec I, Zovko Koncic M, Potocnik T, Cerenak A, et al. Investigation of chemical compounds, antioxidant and antimicrobial properties of Teucrium arduini L.(Lamiaceae). Curr Drug Targets 2013; 14: 1006-1014.
https://doi.org/10.2174/1389450111314090009
PMid:23597042

[26] Sohrabi R, Pazgoohan N, Seresht HR, Amin B. Repeated systemic administration of the cinnamon essential oil possesses anti-anxiety and anti-depressant activities in mice. Iran J Basic Med Sci 2017; 20: 708-714.

[27] Kadali SR, Das M, Srinivasa Rao A. Antidepressant activity of brahmi in albino mice. J Clin Diagn Res 2014; 8: 35-37.
https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7482.4098
PMid:24783074 PMCid:PMC4003678

[28] Samkhaniani E, Nodehei D, Salem F, Zarghami MH, Khosravi M, Hatef B, et al. NMDA glutamate receptor inhibition in the dorsal hippocampus reduced the maintenance of electric foot shock stress -induced anxiety and depression like behaviors in mice. Koomesh 2019; 21: 716-725. (Persian).

[29] Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. Neurosci Biobehav Rev 2005; 29: 571-625.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]
Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021

[42] Naderi N, Akhavan N, Ahari FA, Zamani N, Kamalinejad M, Shokrzadeh M, et al. Effects of hydroalcoholic extract from Salvia verticillata on pharmacological models of seizure, anxiety and depression in mice. Iran J Pharm Res 2011; 10: 535-545.
[43] Anjaneyulu M, Chopra K, Kaur I. Antidepressant activity of quercetin, a bioflavonoid, in streptozotocin-induced diabetic mice. J Med Food 2003; 6: 391-395.
https://doi.org/10.1089/109662003772519976
PMid:14977450
[44] 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 Medica 2003; 69: 113-117.
https://doi.org/10.1055/s-2003-37712
PMid:12624814
[45] Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2008; 69: 4-7.
[46] Iovieno N, Dalton ED, Fava M, Mischoulon D. Second-tier natural antidepressants: review and critique. J Affect Disord 2011; 130: 343-357.
https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.010
PMid:20579741
[47] Zheng M, Fan Y, Shi D, Liu C. Antidepressant-like effect of flavonoids extracted from Apocynum venetum leaves on brain monoamine levels and dopaminergic system. J Ethnopharmacol 2013; 147: 108-113.
https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.015
PMid:23453939
[48] Abbasi-Maleki S, Bakhtiarian A, Nikoui V. Involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the crude extract of Mentha piperita (Lamiaceae) in the forced swimming test in mice. Synergy 2017; 5: 21-28.
https://doi.org/10.1016/j.synres.2017.08.002
[49] Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 193-200.
https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193
PMid:17283286
[50] Leung JW, Xue H. GABAergic functions and depression: from classical therapies to herbal medicine. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2003; 2: 363-373.
https://doi.org/10.2174/1568007033482715
PMid:14683464
[51] Feng J, Cai X, Zhao J, Yan Z. Serotonin receptors modulate GABAA receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons. J Neuroscience 2001; 21: 6502-6511.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-17-06502.2001
PMCid:PMC6763081
[52] Hanrahan JR, Chebib M, Johnston GA. Interactions of flavonoids with ionotropic GABA receptors. Adv Pharmacol (San Diego, Calif). 2015; 72: 189-200.
https://doi.org/10.1016/bs.apha.2014.10.007
PMid:25600371
https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009
PMid:15890404
[30] Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Mokhtari-Zaer A, Miladi-Gorji H. Physical activity alleviates anxiety but not hippocampal BDNF deficits in morphine abstinent rats. Koomesh 2018; 20: 594-602.
[31] Hegmann J, DeFries J. Open-field behavior in mice: Genetic analysis of repeated measures. Psychonomic Sci 1968; 13: 27-28.
https://doi.org/10.3758/BF03342392
[32] Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24: 525-529.
https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90552-6
[33] Borsini F, Meli A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? Psychopharmacology 1988; 94: 147-160.
https://doi.org/10.1007/BF00176837
PMid:3127840
[34] Detke MJ, Rickels M, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. Psychopharmacology 1995; 121: 66-72.
https://doi.org/10.1007/BF02245592
PMid:8539342
[35] Porsolt R, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. Arch Int Pharmacodyn Ther 1977; 229: 327.
[36] Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology 1985; 85: 367-370.
https://doi.org/10.1007/BF00428203
PMid:3923523
[37] Slattery DA, Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. Nat Protoc 2012; 7: 1009-1014.
https://doi.org/10.1038/nprot.2012.044
PMid:22555240
[38] Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. Eur J Pharmacol 2003; 463: 3-33.
https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01272-X
[39] 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 2018; 2: 151-144. (Persian).
[40] Bahramsoltani R, Farzaei MH, Farahani MS, Rahimi R. Phytochemical constituents as future antidepressants: a comprehensive review. Rev Neurosci 2015; 26: 699-719.
https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0009
PMid:26146123
[41] Hashemi SF, Namjou A, GHasemi PA, Lorigooini Z, Rafieian KM, GHolami AM. Antidepressant-like effect of Lavandula angustifolia Mill and Citrus aurantium Duh essential oils with forced swimming test in reserpinized mice balb/c. 2017. (Persian).

www.SID.ir

Archive of SID

Koomesh -Volume 23, Issue 3 (May and June 2021), 415-423

[DOI: 10.29252/koomesh.23.3.415]

Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir at 12:17 +0430 on Monday June 7th 2021

Antidepressant- and anxiolytic-like effects of methanolic extract of *Salvia spinosa L.* in mice

Zahra kuzegar (Pharm. D)[1], Fatemeh Yousefbeyk (Ph.D)[2], Bahram Soltani Tehrani (Ph.D)[1], Azadeh Motavallian (Ph.D)[*1,3]

1 – Dept. of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2 – Dept. of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3- Otorhinolaryngology Research Center, Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

* Corresponding author. +98 13 33486473 motavallian.azadeh@gmail.com

Received: 5 Aug 2020 ; Accepted: 25 Nov 2020

Introduction: Development of new medicines with fewer adverse effects and more efficacies is needed for the treatment of psychiatric disorders. The present study aimed to investigate the putative antidepressant and anxiolytic effects of methanolic extract of *Salvia spinosa L.* (SS) in mice.

Materials and Methods: Elevated plus-maze (EPM) and open field tests (OFT) were conducted to evaluate anti-anxiety and locomotor activity of animals treated with the methanolic extract of SS [12.5, 25, 50, and 100 mg/kg, intraperitoneal (IP)], respectively. Antidepressant-like activity of the extract was evaluated using forced swim test (FST) and tail suspension test (TST). Total phenol and flavonoid contents were measured using spectrophotometric methods.

Results: IP administration of SS (25, 50, and 100 mg/kg) significantly increased the percentage of time spent and the percentage of arm entries into the open arms of EPM and decreased locomotor activity (100 mg/kg), compared with the control group. Furthermore, the immobility time of animals significantly decreased in both FST and TST with doses of 25, 50, and 100 mg/kg of the extract, as compared to the control group. The total phenolic content of methanolic extract was 55.17 mg of gallic acid equivalents (GAE) per gram of dry extract and total flavonoid content was 53.07 mg of quercetin as equivalents (QE)/ g of extract.

Conclusion: *Salvia spinosa L.* has antidepressant- and anxiolytic-like effects in animal models of psychiatric disorders.

Keywords: Anti-depressant Agents, Anti-Anxiety Agents, Methanolic Extract, Mice, Salvia

www.SID.ir