

## **The involvement of adrenergic system in the anxiolytic effect of hydro-alcoholic extract of *Valeriana officinalis* in male mice**

Khajehpour L\*, Moosapour SF, Seyyednejad SM

Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I. R. Iran.

Received January 30, 2014; Accepted July 26, 2014

### **Abstract:**

**Background:** Previous studies have shown that valerian extracts induces anxiolytic and sedative effects via the interference with GABAergic system. Since, central adrenergic system plays an important role in the anxiety-related behaviors, this study aimed to investigate the involvement of this system in the anxiolytic effect of hydro-alcoholic extract of *Valeriana officinalis* in adult male mice.

**Materials and Methods:** In this study, 63 mice were randomly divided into seven groups. Anxiety-related behaviors of mice were evaluated using the elevated plus maze by recording of the percentage of time the mice spent in the open arm and percentage of open arm entry. All drugs (saline, valeriana extract and epinephrine) were injected intraperitoneally 30 minutes before the test of anxiety.

**Results:** The valeriana extract decreased the anxiety-related behavior by increasing the percentage of time spent in the open arm and percentage of open arm entry. Epinephrine, when injected before the extract, decreased the anxiolytic effect of valeriana extract, whereas the same dose of epinephrine alone did not have any significant effect on the anxiety.

**Conclusion:** It seems that the central adrenergic mechanisms may probably involve in the effect of hydro-alcoholic extract of valeriana on the reduction of the anxiety-related behaviors in mice.

**Keywords:** Adrenergic, Anxiety, Valeriana

\* Corresponding Author.

**Email:** khajehpour@scu.ac.ir

**Tel:** 0098 916 311 7462

**Fax:** 0098 611 333 1045

Conflict of Interests: *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences October, 2014; Vol. 18, No 4, Pages 361-368*

Please cite this article as: Khajehpour LA, Moosapour SF, Seyyednejad SM. The involvement of adrenergic system in the anxiolytic effect of hydro-alcoholic extract of *Valeriana officinalis* in male mice. *Feyz* 2014; 18(4): 361-8.

# دخالتم سیستم آدرنرژیک در اثر ضد اضطرابی عصاره آبی-الکلی ریشه گیاه سنبل الطیب (*Valeriana officinalis*) در موش‌های سوری نر بالغ

لطف‌اله خواجه‌پور<sup>\*۱</sup>، سیده فاطمه موسی پور<sup>۲</sup>، سید منصور سید نژاد<sup>۳</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** مطالعات پیشین نشان داده‌اند که عصاره گیاه سنبل الطیب با مداخله در مکانیسم‌های سیستم گابااerژیک، اثرات آرام‌بخشی و ضد اضطرابی ایجاد می‌کنند. با توجه به اینکه سیستم نورآدرنرژیک مرکزی نقش مهمی در رفتارهای اضطرابی دارد، در این پژوهش دخالت این سیستم در اثر ضد اضطرابی عصاره آبی-الکلی ریشه گیاه سنبل الطیب در موش سوری نر بالغ مورد بررسی قرار گرفته است. **مواد و روش‌ها:** در پژوهش حاضر از ۶۳ سر موش سوری استفاده شده است که به‌صورت تصادفی به ۷ گروه تقسیم شدند. رفتار اضطرابی موش‌ها با استفاده از دستگاه ماز به‌علاوه مرتفع با ثبت درصد مدت زمان سپری شده در بازوی باز و درصد تعداد ورودی به این بازو ارزیابی گردید. تمام داروها (سالین، عصاره سنبل الطیب و اپی‌نفرین) ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش اضطراب به‌صورت درون صفاقی تزریق گردیدند.

**نتایج:** تزریق عصاره سنبل الطیب با افزایش درصد زمان سپری شده در بازوی باز و درصد ورود به این بازو رفتار اضطرابی را کاهش داد. تزریق اپی‌نفرین پیش از عصاره سنبل الطیب، اثر ضد اضطرابی آن را کاهش داد، در حالی که همان مقادیر اپی‌نفرین به تنهایی اثری بر اضطراب نداشت.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس این تحقیق به‌نظر می‌رسد که مکانیسم‌های وابسته به سیستم آدرنرژیک مرکزی ممکن است در اثر عصاره آبی-الکلی گیاه سنبل الطیب در کاهش رفتار اضطرابی دخالت داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** آدرنرژیک، اضطراب، سنبل الطیب

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۳، صفحات ۳۶۸-۳۶۱

## مقدمه

یکی از این انتقال دهنده‌های عصبی، گابا (گاما آمینوبوتیریک اسید) است که دارای اثرات مهاری مهم در سیستم عصبی مرکزی است و برای تعادل بین حالات تحریک و بازدارندگی عصبی در عملکرد طبیعی مغز ضروری است. ارتباط زیادی بین سطوح گابا در مغز و اضطراب وجود دارد؛ به‌طوری‌که بنزودیازپین‌ها که در چند دهه گذشته به‌عنوان داروی آرام‌بخش کاربرد درمانی دارند، عمل گابا را تقلید می‌کنند. این داروها با اتصال به گیرنده‌های گاباerژیک و هم‌چنین با تغییر در فعالیت انتقال‌دهنده‌های عصبی دیگر در مغز، مانند نوراپی‌نفرین و سروتونین، موجب بروز آثار آرام‌بخشی و ضد اضطرابی می‌گردند [۴،۳]. اغلب مطالعات نورو-شیمیایی اضطراب بر روی سروتونین، نوراپی‌نفرین و گابا متمرکز است و داروها می‌توانند با تغییر سطوح این انتقال دهنده‌های عصبی در مغز یا با دخالت در عمل گیرنده‌های آنها اثرات اضطراب زدایی اعمال کنند [۵]. در این میان سیستم نورآدرنرژیک از اهمیت زیادی در تعدیل اضطراب برخوردار است. فرضیه نورآدرنرژیکی اضطراب از همراه بودن افزایش سطوح نوراپی-نفرین مغز با اضطراب منشاء گرفته است. اضطراب موجب افزایش قابل توجهی در آزاد سازی نوراپی‌نفرین در نواحی مختلف مغز از جمله لوکوس سرولئوس، هیپوتالاموس، هیپوکامپ و آمیگدال می-گردد. این نواحی نقش اساسی در رفتار اضطرابی دارند. هم‌چنین،

رفتارهای اضطرابی حاصل واکنش‌های پیچیده‌ای است که به‌دنبال ایجاد تغییرات در عملکرد مغز و فرآیندهای نورواندوکرینی آغاز می‌گردد. در شرایط هیجانی و اضطراب به دنبال تغییر در عملکرد سیستم لیمبیک و فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-قشر آدرنال، سطح پلاسمایی هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی تغییر می‌کند. این هورمون‌ها می‌توانند در اعمال مغز مداخله نموده و پاسخ‌های لازم در رابطه با اضطراب را ایجاد کنند. از طرف دیگر امروزه شواهد متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد سیستم‌های نوروترانسمیتری و مدارهای نورونی مختلف موجود در بخش‌هایی از مغز از جمله اجزای سیستم لیمبیک در میانجی‌گری رفتارهای اضطرابی نقش مهمی ایفاء می‌کنند [۲،۱].

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

<sup>۲</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم،

دانشگاه شهید چمران اهواز

<sup>۳</sup> استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

\* نشانی نویسنده مسئول:

دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۶۳۱۱۷۴۶۲ | دوره‌نویس: ۰۶۱۱ ۳۳۳۱۰۴۵

پست الکترونیک: khajehpour@scu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۱۰ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۵/۴

تهیه شدند. در طول مدت آزمایش‌ها تمام موش‌ها در یک دوره تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته و در دمای ۲۲-۲۵ درجه سانتی-گراد نگهداری می‌شدند. به غیر از زمان آزمایش در تمام اوقات آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داشت. تمام آزمایشات در محدوده ساعات ۸-۱۴ انجام می‌گرفت. در تمامی آزمایش‌ها اصول اخلاقی توصیه شده توسط انجمن بین‌المللی درد برای کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. داروهای مورد استفاده شامل اپی‌نفرین (تهیه شده از شرکت داروپخش ایران) و پودر عصاره آبی-الکلی ریشه گیاه سنبل الطیب که در سالیان حل شده و به-صورت درون صفاقی تزریق می‌گردید، بودند. حجم محلول تزریق شده ۱۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن موش بود. برای تهیه عصاره ابتدا ریشه گیاه والرین (تهیه شده از شرکت زردبند ایران) توسط آسیاب خرد شد و با اتانول (به نسبت ۷۰ درصد الکل-۳۰ درصد آب) خوب مخلوط می‌گردید. مخلوط از کاغذ صافی و قیف بوختر عبور داده می‌شد. سپس، با حذف حلال محلول تغلیظ گردید. در نهایت محلول با استفاده از حرارت ملایم بر روی بن ماری خشک گردیده، به صورت پودر خشک در آمد. برای ارزیابی اضطراب از دستگاه ماز به علاوه مرتفع که یک مدل استاندارد برای بررسی رفتار اضطرابی در جوندگان است، استفاده شد. این دستگاه از جنس پلکسی گلاس بوده و شامل دو بازوی باز (هر یک ۵×۳۵ سانتی‌متر) و دو بازوی بسته (هر یک ۵×۳۵×۱۵ سانتی‌متر) و یک کفه مرکزی (۵×۵ سانتی‌متر) است که ۴ بازو را به هم مرتبط می‌کند. این دستگاه حدود ۴۰ سانتی‌متر از کف اطاق بالاتر قرار می‌گیرد. این مدل تجربی سنجش اضطراب غیرشرطی بوده و نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد. حیوانات یک ساعت قبل از شروع آزمون‌های اضطراب سنجی از خانه حیوانات به آزمایشگاه سنجش اضطراب منتقل می‌شدند. ۳۰ دقیقه بعد از دریافت دارو یا سالیان، هر حیوان در وسط کفه مرکزی روبه‌روی یک بازوی باز در دستگاه قرار داده می‌شد و به مدت ۳۰۰ ثانیه از حرکات و رفتار حیوان فیلم تهیه می‌گردید. بعد از بازبینی فیلم‌ها شاخص‌های ارزیابی اضطراب بر اساس فعالیت‌های جستجوگرانه حیوان ثبت گردید. این شاخص‌ها عبارت بودند از: ۱- درصد مدت زمان سپری شده توسط حیوان در بازوی باز به زمان سپری شده در کل بازوها (درصد زمان سپری شده در بازوی باز)؛ ۲- درصد تعداد ورودی حیوان به بازوهای باز نسبت به تعداد ورودی‌ها به کل بازوها (درصد تعداد ورودی به بازوی باز)؛ و ۳- تعداد ورودی‌ها به همه بازوها (هر ورود به هر بازو زمانی است که همه چهار دست و پای حیوان وارد بازو شود). افزایش شاخص‌های اول و دوم نشان دهنده کاهش رفتار اضطرابی است. شاخص سوم فعالیت حرکتی

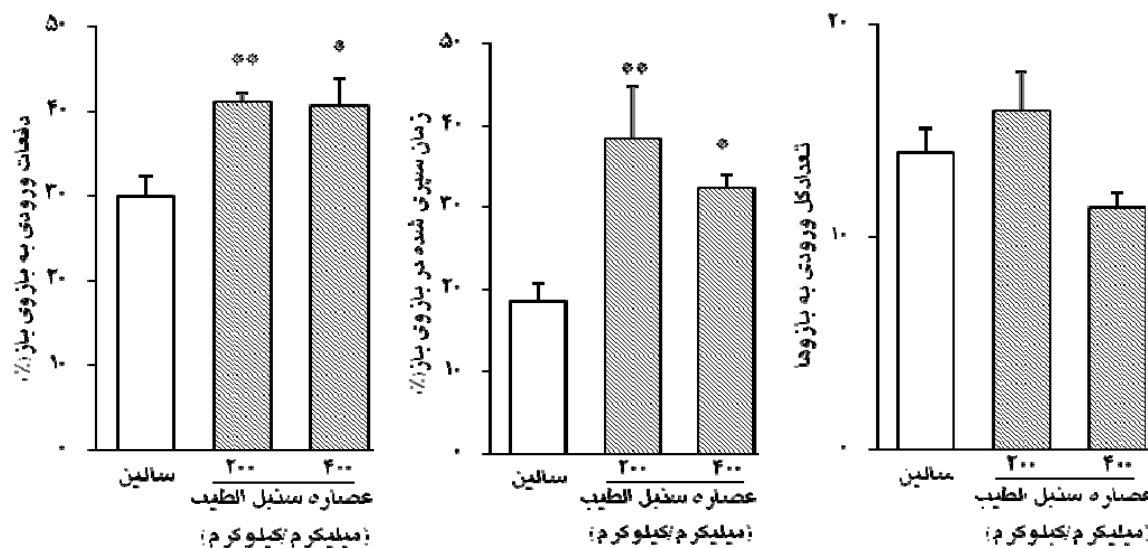
ترکیب‌های اضطراب‌زا مانند آمفتامین و کوکائین می‌توانند موجب افزایش نوراپی‌نفرین شوند [۷-۵]. والرین یا سنبل الطیب (*Valerian officinalis L.*) گیاهی علفی است که از گذشته دور کاربرد دارویی داشته است. عصاره‌های به دست آمده از ریشه این گیاه در درمان اختلالات سیستم عصبی مانند سردرد، میگرن، افسردگی و اختلال خواب موارد مصرف متعددی در طب سنتی دارد [۹۸]. این فرآورده‌ها هم‌چنین اثر ضد تشنجی، ضد دردی، آرام‌بخشی و خواب‌آوری دارند [۱۰]. مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که آثار آرام‌بخشی و ضد اضطرابی عصاره‌های سنبل الطیب به علت ترکیباتی مانند اسید والرینیک [۱۱] و الوپوتریات موجود در آن می‌باشد [۱۲]. هم‌چنین، عصاره‌های والرین سطوح نوروترانسمیتر گابا را در مغز افزایش می‌دهد. گابا با اثر مهارى خود فعالیت سیستم عصبی را کاهش می‌دهد و موجب بروز آثار آرام‌بخشی، ضد تشنجی و ضد اضطرابی عصاره می‌گردد [۱۳]. نشان داده شده است که بین سطوح نوراپی‌نفرین و گابا در نواحی مختلف مغزی حالات متناقضی وجود دارد و این پدیده را به تنوع گیرنده‌های نوراپی‌نفرین نسبت می‌دهند [۱۴، ۱۵]. یافته‌های موجود از یک طرف نشان می‌دهند که یکی از اثرات مهم عصاره ریشه گیاه سنبل الطیب خاصیت ضد اضطرابی آن است و از طرف دیگر در دهه‌های اخیر نقش سیستم آدرنژیک مرکزی در رفتار اضطرابی به خوبی مشخص شده است. با توجه به اینکه تداخل سیستم آدرنژیک در اثرات سنبل الطیب تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است، لذا در این تحقیق دخالت احتمالی سیستم آدرنژیک در اثر ضد اضطرابی عصاره آبی-الکلی ریشه سنبل الطیب مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

در این پژوهش ۶۳ سر موش کوچک آزمایشگاهی (سوری) با وزن ۲۴-۳۰ گرم به‌طور اتفاقی انتخاب شده و در ۷ گروه به شرح زیر قرار گرفتند: ۱- گروه دریافت‌کننده سالیان (۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم)؛ ۲- گروه دریافت‌کننده ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم عصاره والرین؛ ۳- گروه دریافت‌کننده ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم عصاره والرین؛ ۴- گروه دریافت‌کننده اپی‌نفرین (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم)؛ ۵- گروه دریافت‌کننده اپی‌نفرین (۱ میلی گرم/کیلوگرم)؛ ۶- گروه دریافت‌کننده اپی‌نفرین (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم) به اضافه ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم عصاره والرین؛ و ۷- گروه دریافت‌کننده اپی‌نفرین (۱ میلی گرم/کیلوگرم) به اضافه ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم عصاره والرین. این حیوانات از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

## نتایج

شکل شماره ۱ نشان می‌دهد که تزریق درون صفاقی عصاره والرین (۲۰۰، ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) درصد زمان سپری شده در بازوی باز و درصد ورود حیوان به این بازو را افزایش داد ( $P < 0/01$ )، در حالی که کل ورودی‌ها به همه بازوها بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ). به عبارت دیگر عصاره والرین رفتار اضطرابی حیوانات را بدون اثر بر فعالیت حرکتی آن‌ها کاهش داده است. بیشترین اثر توسط مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره والرین ایجاد شد ( $P < 0/01$ ).

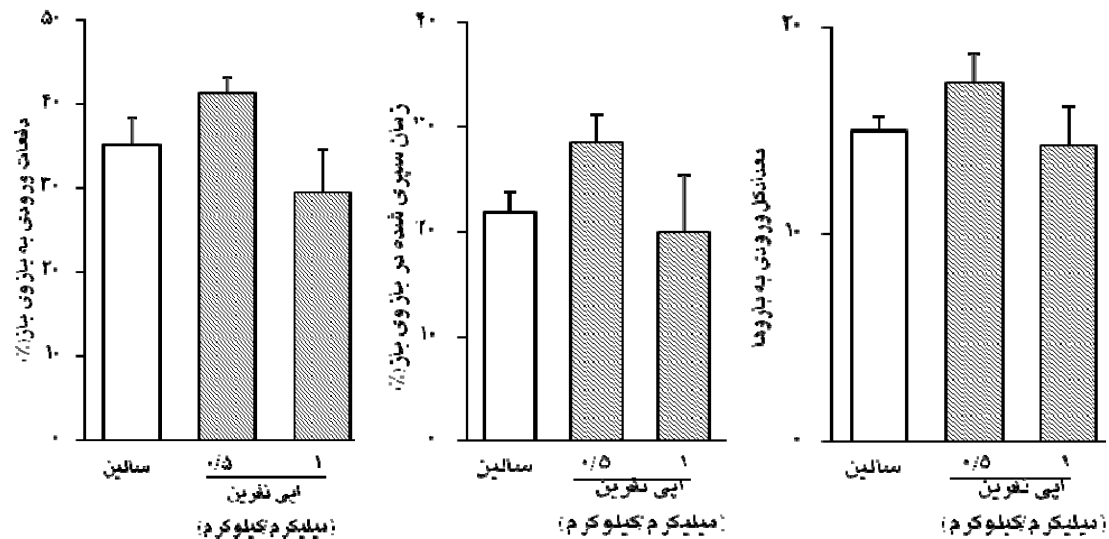


شکل شماره ۱- اثر تزریق درون صفاقی عصاره آبی-الکلی گیاه سنبل الطیب بر رفتار اضطرابی (درصد تعداد ورودی به بازوی باز و درصد مدت زمان سپری شده در بازوهای باز) و فعالیت حرکتی (تعداد کل ورودی به همه بازوها). حیوانات سالیین یا عصاره والرین (۲۰۰، ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) را دریافت کرده و ۳۰ دقیقه بعد رفتار اضطرابی آنها ارزیابی گردید. هر ستون انحراف معیار  $\pm$  میانگین در هر گروه را نشان می‌دهد.  $P < 0/05$  و  $P < 0/01$  در مقایسه با گروه شاهد (دریافت کننده سالیین) است.

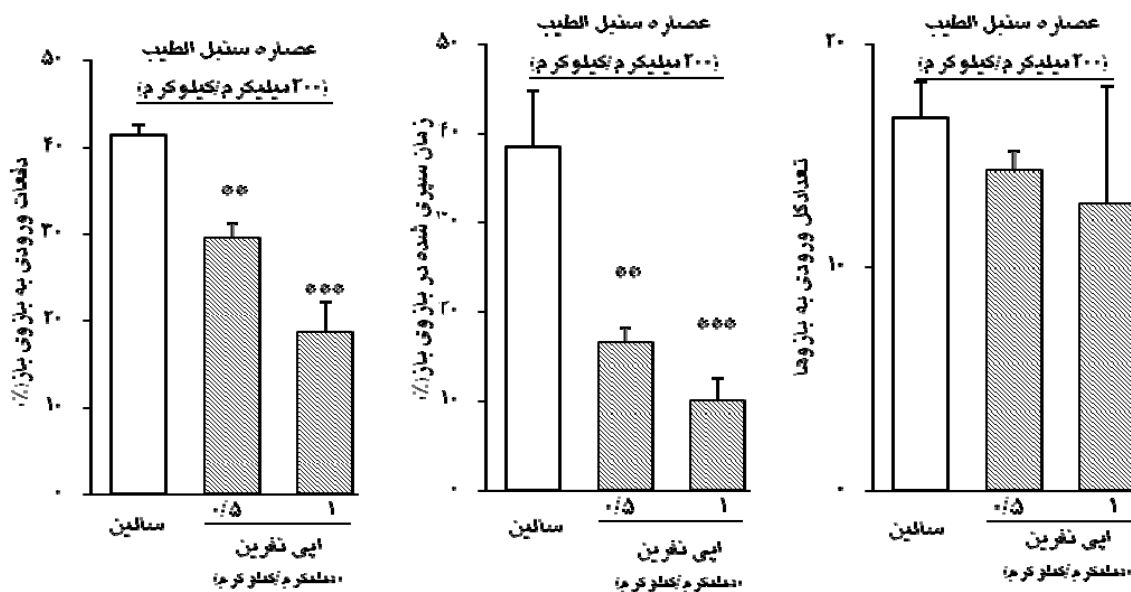
واریانس یک طرفه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها در رابطه با شاخص‌های درصد زمان سپری شده در بازوی باز و درصد ورود حیوان به این بازوها را نشان داد ( $P < 0/001$ )، در حالی که کل ورودی‌ها به همه بازوها در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ). آزمون تکمیلی توکی نشان داد که گروه دریافت‌کننده عصاره به اضافه یک میلی‌گرم اپی‌نفرین بیشترین اختلاف معنی‌دار با گروه دریافت‌کننده عصاره به تنهایی را دارد ( $P < 0/001$ ). در شاخص فعالیت حرکتی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0/05$ ).

حیوان را نشان می‌دهد. تمامی حیوانات سالیین یا دارو را به صورت درون صفاقی دریافت کرده و ۳۰ دقیقه بعد مورد آزمون اضطراب سنجی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تکمیلی توکی و با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گرفت و سطح معنی‌داری برابر  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد. نمودارها نیز با استفاده از نرم افزار Excel رسم شدند.

اثر تزریق درون صفاقی نوراپی‌نفرین (۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم) بر رفتار اضطرابی و فعالیت حرکتی حیوانات در شکل شماره ۲ نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه داده‌ها تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌های مختلف، برای همه شاخص‌ها نشان نداد ( $P > 0/05$ ). به عبارت دیگر، این مقادیر از اپی‌نفرین به تنهایی اثری بر اضطراب و فعالیت حرکتی در حیوانات نداشت. شکل شماره ۳، اثر تزریق عصاره والرین (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) به همراه نوراپی‌نفرین (۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم) بر اضطراب و فعالیت حرکتی حیوانات مورد آزمایش را نشان می‌دهد. آنالیز



شکل شماره ۲- اثر تزریق درون صفاقی اپی نفرین بر رفتار اضطرابی (درصد تعداد ورودی به بازوی باز و درصد مدت زمان سپری شده در بازوهای باز) و فعالیت حرکتی (تعداد کل ورودی به همه بازوها). حیوانات سالمین یا اپی نفرین (۰/۵، ۱ میلی گرم/کیلوگرم) را دریافت نمودند و ۳۰ دقیقه بعد رفتار اضطرابی آنها ارزیابی گردید. هر ستون انحراف معیار ± میانگین در هر گروه را نشان می‌دهد. تفاوت معنی داری بین گروه‌ها برای هر سه شاخص وجود ندارد.



شکل شماره ۳- اثر تزریق درون صفاقی عصاره آبی-الکلی گیاه سنبل الطیب به همراه اپی نفرین بر رفتار اضطرابی (درصد تعداد ورودی به بازوی باز و درصد مدت زمان سپری شده در بازوهای باز) و فعالیت حرکتی (تعداد کل ورودی به همه بازوها). همه گروه‌ها عصاره سنبل الطیب (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) را دریافت نمودند. دو گروه از حیوانات اپی نفرین (۰/۵، ۱ میلی گرم/کیلوگرم) را ۵ دقیقه قبل از عصاره دریافت کردند و رفتار اضطرابی همه گروه‌ها ۳۰ دقیقه بعد ارزیابی گردید. هر ستون انحراف معیار ± میانگین در هر گروه را نشان می‌دهد.  $P < 0.01$ ; \*\* و  $P < 0.001$ ; \*\*\* در مقایسه با گروه دریافت کننده عصاره است.

Pellow و File به کار گرفته شد و امروزه کاربرد زیادی در مطالعه رفتار اضطرابی در حیوانات آزمایشگاهی دارد [۱۶]. در این تحقیق تزریق عصاره آبی-الکلی ریشه گیاه والرین درصد مدت

بحث

ماز به علاوه مرتفع مدل مورد استفاده برای ارزیابی اثرات اضطراب زایی و اضطراب زدایی داروها از سال ۱۹۸۵ توسط

زمان ماندن در بازوی باز و تعداد ورودی حیوانات به این بازو را در ماز به علاوه مرتفع افزایش داد، در حالی که اثری بر فعالیت حرکتی حیوانات مورد آزمایش نداشت. این یافته‌ها حاکی از این است که عصاره والرین رفتار اضطرابی موش سوری را کاهش داده است. بیشترین اثر با مقدار ۲۰۰ میلی گرم (به هر کیلوگرم وزن بدن) عصاره به دست آمده است که منطبق با مطالعه رضایی و همکاران بر روی اثرات ضد اضطرابی عصاره والرین می‌باشد [۱۷]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیبات موجود در این عصاره رفتار اضطرابی را کاهش می‌دهند. صولتی و همکاران نشان دادند که والپوتریات‌های مشتق شده از عصاره والرین زمان سپری شده در بازوی باز و تعداد ورود به این بازوها را در موش صحرایی افزایش داده و موجب کاهش اضطراب می‌شود [۱۲]. هم‌چنین، نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های Balderer و همکاران [۱۸] و Houghton و همکاران [۱۹] مطابقت دارد. آنها نشان دادند که عصاره والرین اثرات درمانی در اختلال خواب و آرام‌بخشی دارد. درباره مکانیسم‌های مداخله‌کننده در اثرات والرین مطالعات کمی وجود دارد. گزارش شده است که عصاره والرین آزاد سازی گابا را در مغز افزایش داده و بازجذب آن را کاهش می‌دهد [۱۳]. از طرف دیگر اسید والرینیک و valeranol از دیگر مشتقات عصاره والرین می‌توانند با مداخله در گیرنده گابا-A اثر آن را تقلید نمایند [۲۰، ۲۱]. والرینیک اسید، هم‌چنین آنزیم ترانس آمیناز که موجب تجزیه و کاهش گابا در سیستم عصبی می‌شود را مهار کرده و باعث افزایش سطوح گابا در مغز می‌گردد [۱۷، ۲۲]. از طرف دیگر فعال سازی گیرنده‌های آدنوزین و سروتونین نیز توسط عصاره والرین و ترکیب‌های آن به عنوان مکانیسم‌های دیگر اثرات ضد اضطرابی، خواب‌آوری و آرام‌بخشی آن گزارش شده است [۲۳]. در این تحقیق تزریق نوراپی‌نفرین (۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم) اثری بر رفتار اضطرابی و فعالیت حرکتی حیوانات نداشت. مطالعات پیشین نشان می‌دهند که نوراپی‌نفرین در نواحی مختلف مغز اثرات متفاوتی دارد. این پدیده ناشی از وجود تنوع زیاد گیرنده‌های آدرنژیک در مغز می‌باشد؛ به طوری که فعال سازی گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنژیک توسط آگونیست‌ها اثر ضد اضطرابی دارد [۲۴، ۲۵]، در حالی که این اثر ضد اضطرابی توسط آنتاگو-نیست‌های گیرنده‌های آلفا-۲ و بتا آدرنژیک اعمال می‌شود [۶، ۷، ۲۵]. با وجود گزارش‌های زیادی که نشان می‌دهد اضطراب موجب افزایش قابل توجه در آزاد سازی نوراپی‌نفرین در نواحی مختلف مغزی از جمله هیپوکامپ و آمیگدال می‌گردد [۷-۵] در این مطالعه مقادیر کم اپی‌نفرین اثری بر اضطراب نداشت. در این تحقیق تزریق همان مقادیر بی‌اثر اپی‌نفرین پیش از تجویز عصاره

والرین (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) توانست به صورت وابسته به مقدار اثر ضد اضطرابی عصاره را کاهش دهد. در مورد تداخل گیرنده‌های آدرنژیک در اثر ضد اضطرابی عصاره‌های والرین گزارشی وجود ندارد. بنابراین به نظر می‌رسد، این برهمکنش ممکن است ناشی از اثر مستقیم ترکیبات عصاره در عمل سیستم آدرنژیک و گیرنده‌های آن باشد و یا با واسطه سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگر از قبیل گابا آرژیک و سروتونژیک اعمال شده باشد. گزارش شده است که تداخل عمل سیستم‌های آدرنژیک و گابا آرژیک در سیستم لیمبیک نقش اساسی در کنترل استرس و رفتارهای هیجانی دارد؛ به طوری که این تداخل عمل گابا-نوراپی‌نفرین، هدف داروهای ضد افسردگی مانند ربوکستین می-باشد [۲۶]. بنابراین ممکن است اپی‌نفرین با تداخل در عمل گابا اثر عصاره والرین در رفتار اضطرابی را کاهش دهد. از طرف دیگر بین سیستم‌های سروتونژیک و آدرنژیک هیپوکامپ ارتباط عملکردی ویژه‌ای وجود دارد. عمل داروهای ضد افسردگی مانند ایمی‌پرامین مداخله در این ارتباط و تعدیل آن است [۲۷]. با توجه به اینکه بعضی از ترکیبات عصاره والرین به صورت آگونیست گیرنده‌های سروتونینی عمل می‌کنند [۲۳]، بنابراین ممکن است اپی‌نفرین اثر ضد اضطرابی والرین را با مداخله در عملکرد گیرنده‌های سروتونینی کاهش دهد. ایزوالترات یکی از ترکیبات موجود در عصاره والرین می‌باشد که به عنوان یک آگونیست معکوس برای گیرنده آدنوزینی (آ-۱) عمل می‌کند. این گیرنده‌ها به وفور در بعضی نواحی مغزی از جمله هیپوکامپ وجود دارند. داروهای فعال کننده این گیرنده‌ها اثر آرام‌بخشی و ضد تشنجی دارند [۲۸، ۲۹]. با توجه به اینکه گیرنده‌های آدنوزینی در تعدیل گیرنده‌های آدرنژیک در هیپوکامپ و سایر نواحی مغز دخالت دارند [۳۰، ۳۱]، ممکن است دخالت سیستم آدرنژیک در اثر ضد اضطرابی عصاره آبی-الکلی والرین توسط سیستم آدنوزینی میانجی‌گری شود.

#### نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این تحقیق و هم‌چنین گزارش‌های حاصل از مطالعات دیگران به نظر می‌رسد که عصاره آبی-الکلی گیاه والرین مکانیسم‌های وابسته به سیستم آدرنژیک مغز را کاهش داده و از این طریق اثر ضد اضطرابی خود را اعمال نماید. این تداخل عمل عصاره والرین با سیستم آدرنژیک ممکن است به طور مستقیم باشد و یا غیر مستقیم و با واسطه سیستم‌های نورو-ترانسمیتری دیگر از قبیل گابا، سروتونین و آدنوزین میانجی‌گری شود.

علوم می‌باشد و هزینه‌های آن از محل اعتبارات پژوهانه شماره ۹۱/۰۴/۱۴/۶۸۳۰۶۷ دانشگاه شهید چمران اهواز تامین گردیده است.

## تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر حاصل کار پژوهشی در قالب پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری گروه زیست شناسی دانشکده

## References:

- [1] Vafaei AA, Taherian AA, Sobhaninejad MS. Evaluation of interaction of Corticosterone and verapamil on anxiety related behavior in mice. *Pharmaceut Sci* 2009; 15(3): 219-26.
- [2] Rosen JB, Schulkin J. From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev* 1998; 105(2): 325-50.
- [3] Felgentreff F, Becker A, Meier B, Brattström A. Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxylated valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity. *Phytomedicine* 2012; 19(13): 1216-22.
- [4] Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology* 2012; 62(1): 42-53.
- [5] Sandford JJ, Argyropoulos SV, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drugs Part 1: basic neurobiology. *Pharmacol Ther* 2000; 88(3):197-212.
- [6] Kang EH, Yu BH. Anxiety and  $\alpha$ -adrenergic receptor function in a normal population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(5): 733-7.
- [7] Beirami E, Oryan S, Valizadegan F, Zarrindast MR. Performance Evaluation of Interference Morphine and  $\beta$ -Adrenergic System of Dorsal Hippocampus on Anxiety-Related Behaviour in Male Wistar rat. *J Mazand Univ Med Sci* 2012; 22(91): 50-9. [in Persian]
- [8] Hattesoehl M, Feistel B, Hartwig Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.i. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine* 2008; 15(1-2): 2-15.
- [9] Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S, Elmer GW, Anderson GD, Landis CA. A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Med* 2009; 10(3): 319-28.
- [10] Vafaei AA, Miladi-Gorji H, Taherian AA, Bagerian M. Effects of *Valeriana officinalis*, *Satureja Hortensis*, and *Mentha Piperita* extracts on the withdrawal syndrome signs in mice. *Koomesh* 2010; 12(3): 342-7. [in Persian]
- [11] Wegner H, Jurcic K, Schaeette R. Comparative studies on the sedative action of Valeriana extracts, valepotriates and their degradation products. *Planta Med* 1980; 39(4): 358-65.
- [12] Solati J, Sanaguye Motlagh H. Anxiolytic effects of valepotriates extracted from *Valeriana officinalis* L. in rats. *J Qazvin Univ Med Sci* 2008; 12(3): 63-7. [in Persian]
- [13] Santos MS, ferric F, Faro C, Pires E, Carvalho AP, Macedo T. The amount of GABA present in aqueous extract of valerian is sufficient to account for GABA release in synaptosomes. *Planta Med* 1994; 60(5): 475-6.
- [14] Alachkar A, Brotchie J, Jones OT.  $\alpha$ 2-Adrenoceptor-mediated modulation of the release of GABA and noradrenaline in the rat substantia nigra pars reticulata. *Neurosci Lett* 2006; 395(2): 138-42.
- [15] Van Bockstaele EJ. Morphological substrates underlying opioid, epinephrine and g-aminobutyric acid inhibitory actions in the rat locus coeruleus. *Brain Res Bull* 1998; 47(1): 1-15.
- [16] Zarrindast MR, Homayoun H, Babaie A, Etmiani A, Gharib B. Involvement of adrenergic and cholinergic systems in nicotine-induced anxiogenesis in mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 407(1-2): 145-58.
- [17] Rezaie A, Pashahzahdeh M, Ahmadizadeh C, Jafari B, Jalilzadeh M. Study of Sedative and Anxiolytic Effect of Herbal Extract of Nardostachys jatamansi in Comparison With Diazepam in Rats. *J Med Plants* 2010; 9(4): 169-74. [in Persian]
- [18] Balderer G, Borbély AA. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology* 1985; 87(4): 406-9.
- [19] Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(5): 505-12.
- [20] Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie JT, Ang-Lee MK. The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg* 2004; 98(2): 353-8.
- [21] Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, Vogt KE, et al. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology* 2009; 56(1): 174-81.
- [22] Riedel E, Hasel R, Ehrke G. Inhibition of GABA catabolism by valerenic acid derivatives. *Planta Med* 1982; 46(4): 219-20.
- [23] Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5a</sub> receptor in vitro. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 138(2): 191-7.
- [24] Masse F, Hascoet M, Bourin M.  $\alpha$ 2-Adrenergic agonists antagonise the anxiolytic-like effect of antidepressants in the four-plate test in mice. *Behav Brain Res* 2005; 164(1): 17-28.

- [25] Morilak DA, Barrera G, Echevarria DJ, Garcia AS, Hernandez A, Ma S, et al. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(8): 1214-24.
- [26] Herman JP, Rend A, Bodie B. Norepinephrine-Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Interaction in Limbic Stress Circuits: Effects of Reboxetine on GABAergic Neurons. *Biol Psychiatry* 2003; 53(2): 166-74.
- [27] Mongeau R, Blier P, de Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 23(3): 145-95.
- [28] Lacher SK, Mayer R, Sichert K, Nieber K, Müller CE. Interaction of valerian extracts of different polarity with adenosine receptors: identification of isovaltrate as an inverse agonist at A1 receptors. *Biochem Pharmacol* 2007; 73(2): 248-58.
- [29] Rezvani ME, Roohbakhsh A, Allahtavakoli M, Shamsizadeh A. Anticonvulsant effect of aqueous extract of *Valeriana officinalis* in amygdala-kindled rats: possible involvement of adenosine. *J Ethnopharmacol* 2010; 127(2): 313-8.
- [30] Romano FD, Dobson JG Jr. Adenosine modulates beta-adrenergic signal transduction in guinea-pig heart ventricular membranes. *J Mol Cell Cardiol* 1990; 22(12): 1359-70.
- [31] Carrettiero DC, da Silva SM, Fior-Chadi DR. Adenosine modulates alpha2-adrenergic receptors through a phospholipase C pathway in brainstem cell culture of rats. *Auton Neurosci* 2009; 151(2): 174-7.