



Original Article

Investigation of the Anti-Anxiety Mechanism of *Artemisia sieberi* Methanolic Extract with a Focus on GABA Receptors in an Experimental Rat Model

Farzaneh Shakeri^{1,2*} , Goli Saremi Sadati³ 

¹ Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

² Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

³ Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

***Corresponding author:** Farzaneh Shakeri, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran. Email: farzaneh.shakeri99@gmail.com

DOI: [10.22034/nkums.18.1.59](https://doi.org/10.22034/nkums.18.1.59)

How to Cite this Article:

Shakeri F, Saremi Sadati G. Investigation of the Anti-Anxiety Mechanism of *Artemisia sieberi* Methanolic Extract with a Focus on GABA Receptors in an Experimental Rat Model. J North Khorasan Univ Med Sci. 2026;18(1): 59-68. DOI: 10.22034/nkums.18.1.59

Received: 18 October 2025

Accepted: 17 December 2025

Keywords:

Anxiety

Artemisia Sieberi

Diazepam

Elevated plus maze

Flumazenil

Abstract

Introduction: *Artemisia sieberi*, a medicinal plant from the Asteraceae family, has traditionally been used for its antiseptic, analgesic, anti-inflammatory, and healing properties, alongside the treatment of ailments, such as indigestion, fever, and headache. This study aimed to evaluate the anti-anxiety effects of a methanolic extract of *Artemisia sieberi* in rats.

Methods: In this experimental study, male rats were divided into six groups: a control group, three treatment groups receiving 100, 200, and 400 mg/kg of the extract, a group receiving 400 mg/kg of the extract plus flumazenil, and a diazepam-treated group. Anxiety behavior was assessed using the elevated plus maze, a standard behavioral test for anxiety in rodents. Data were analyzed using Instat software (version 3.1), with statistical significance set at $P < 0.05$. Ethical guidelines were followed throughout the study.


Results: Results showed that both diazepam and the highest dose (400 mg/kg) of the *Artemisia sieberi* extract significantly increased the number of entries into and the time spent in the open arms of the maze, indicating reduced anxiety. Conversely, time spent in the closed arms decreased. Importantly, co-administration of flumazenil with the extract reduced its anxiolytic effects.

Conclusions: The results of the present study showed that treatment with the methanolic extract of *Artemisia sieberi*, especially the two highest doses, significantly affected anxiety indices. Since flumazenil is a benzodiazepine receptor antagonist, the results suggest that the methanolic extract of *Artemisia sieberi* exerts its anti-anxiety effects through benzodiazepine receptors.



بررسی مکانیسم ضد اضطرابی عصاره متانولی درمنه دشتی با تمرکز بر

گیرنده‌های GABA در مدل تجربی موش صحرایی

فرزانه شاکری^{۱،۲*}، گلی صارمی ساداتی^۳ 

۱. مرکز تحقیقات فرآورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۲. گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۳. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

*نویسنده مسئول: فرزانه شاکری، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد،

ایران. ایمیل: farzaneh.shakeri99@gmail.com

DOI: 10.22034/nkums.18.1.59

<p>چکیده</p> <p>مقدمه: گیاه درمنه دشتی از خانواده کاسنی است که به‌طور سنتی به‌عنوان ضد عفونی‌کننده طبیعی، مسکن، ضد التهاب و در درمان مشکلاتی مانند سوءهاضمه، تب، سردرد و التیام زخم‌ها استفاده می‌شود. هدف این مطالعه بررسی اثرات ضد اضطرابی عصاره متانولی درمنه دشتی در موش‌های صحرایی بود.</p>	<p>تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۲۶</p>
<p>مواد و روش‌ها: در این مطالعه آزمایشی، موش‌های نر به شش گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، سه گروه درمانی با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره، گروه دریافت‌کننده ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره به‌همراه فلومازنیل و گروه دریافت‌کننده دیازپام. رفتار اضطرابی با استفاده از دستگاه ماز صلیبی شکل اندازه‌گیری شد که یک آزمون استاندارد رفتاری برای سنجش اضطراب در جوندگان است. داده‌ها با نرم‌افزار Instat نسخه ۳.۱ تحلیل و سطح معناداری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. ملاحظات اخلاقی نیز رعایت شد.</p>	<p>واژگان کلیدی: اضطراب دیازپام فلومازنیل ماز صلیبی شکل درمنه دشتی</p>
<p>یافته‌ها: نتایج نشان داد دیازپام و دوز بالای ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره، به‌طور معناداری تعداد ورود و زمان حضور در بازوهای باز را افزایش داده و زمان حضور در بازوهای بسته را کاهش دادند که نشان‌دهنده کاهش اضطراب است. همچنین، مصرف فلومازنیل به‌همراه عصاره اثرات ضد اضطرابی را کاهش داد.</p> <p>نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که درمان با عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی به‌خصوص ۲ دوز بالای آن به‌طور معنی‌داری شاخص‌های اضطراب را تحت تأثیر قرار داده است. همچنین، از آنجاکه فلومازنیل، آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی است، با توجه به نتایج این چنین برمی‌آید که عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی، اثرات ضد اضطرابی خود را از طریق گیرنده‌های بنزودیازپینی اعمال می‌کند.</p>	

مقدمه

اختلال هراس (با و بدون سابقه آگورافوبیا)، آگورافوبیا (با و بدون سابقه اختلال هراس)، اختلال اضطراب فراگیر، فوبیای خاص، فوبیای اجتماعی، اختلال وسواس فکری-اجباری، اختلال استرس حاد و پس از سانحه است. چندین سیستم انتقال‌دهنده عصبی نقش مهمی در اختلالات اضطرابی دارند که متداول‌ترین آنها سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی سروتونرژیک و نورآدرنرژیک هستند. به‌طور کلی، تصور می‌شود کمتر فعال شدن سیستم سروتونرژیک و بیشتر فعال شدن سیستم نورآدرنرژیک در روند و فرایند اختلالات اضطرابی نقش دارند [۴].

سطح بالای گونه‌های فعال اکسیژن می‌تواند در بدن و مغز باعث آسیب اکسیداتیو و اختلال در سیستم عصبی شود. درحال حاضر، استرس اکسیداتیو نیز در افسردگی، اختلالات اضطرابی و سطوح بالای اضطراب نقش دارد. یافته‌هایی وجود دارند که ارتباط بین استرس

اضطراب و استرس بخشی از زندگی طبیعی ما است که در بیشتر مواقع اثر محافظتی دارد، اما اختلالات اضطرابی فراتر از نگرانی یا ترس موقتی است. انواع مختلفی از اختلالات اضطرابی از جمله اختلال اضطراب فراگیر، اختلال هراس، اختلال اضطراب اجتماعی و اختلالات مختلف مرتبط با فوبیا وجود دارد [۱]. اضطراب، احساس ترس، نگرانی یا ناراحتی است که می‌تواند به‌عنوان یک واکنش به عامل استرس‌زا رخ دهد و اگر این ترس یا استرس بیشتر از حد انتظار باشد می‌تواند باعث به‌وجود آمدن مشکل در زندگی روزمره شود [۲].

اضطراب از شایع‌ترین اختلالات روانی محسوب می‌شود و با بهبود اوضاع اقتصادی اجتماعی کاهش می‌یابد [۳]. اضطراب، که ممکن است به‌عنوان یک ترس عادی درک شود، با اختلالات خلقی و همچنین تفکر، رفتار و فعالیت فیزیولوژیکی آشکار می‌شود. اختلالات اضطرابی شامل

این گیاه با نام علمی *Artemisia sieberi* و نام محلی درمنه دشتی از خانواده کاسنی (Asteraceae (Compositae) است. درمنه گیاهی بوته‌ای یا کپه‌ای است که تا ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر رسیده و حاوی کرک‌های غده‌ای خاکستری و گاهی بدون کرک خودنمایی می‌کند [۱۵].

گیاه درمنه از خانواده کمپوزیته و انبوه، بسیار پرشاخه، بوته‌هایی به رنگ سبز متمایل به خاکستری، دارای ریشه‌های عمودی چوبی‌شده ضخیم و کولنی‌شکل با انتهای منشعب است. این جنس در ایران سه گونه گیاه علفی دارد که در سرتاسر ایران پراکنده‌اند [۱۶].

این گیاه به‌طور سنتی به‌عنوان ضدعفونی‌کننده، مسکن درد، تسکین‌دهنده التهاب و در برخی از مطالعات به‌عنوان ضد میکروب، ضد التهاب و ضد قارچ شناخته شده است [۱۷]. ترکیبات گیاه درمنه دشتی از آلفا و بتا توچون (β -thujone, α -thujone)، کافور (CamPhor)، ۱،۸-سینئول (1,8-cineole) تشکیل شده است که در این میان فعالیت آنتی‌اکسیدانی ۱،۸-سینئول بالاتر از سایر اجزای اصلی است [۱۸]. با توجه به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ترکیبات موجود در گیاه درمنه دشتی و نقش شناخته‌شده استرس اکسیداتیو در پاتوژنز اختلالات اضطرابی، بررسی اثرات این گیاه بر شاخص‌های رفتاری اضطراب می‌تواند چشم‌انداز تازه‌ای در استفاده از درمان‌های گیاهی مکمل فراهم سازد.

روش کار

این مطالعه از نوع تجربی-آزمایشگاهی و روی ۴۸ موش صحرایی نر، که از دانشگاه علوم پزشکی بجنورد تهیه شده بودند، انجام شد. نمونه‌گیری به‌صورت غیراحتمالی و مبتنی بر هدف صورت گرفت. حیوانات به‌طور تصادفی در شش گروه آزمایشی تقسیم شدند:

۱. **گروه کنترل (سالمین):** دریافت داخل‌صفاقی نرمال سالمین، ۳۰ دقیقه پیش از آزمون.
۲. **گروه دیازپام:** دریافت داخل‌صفاقی دیازپام با دوز ۲mg/kg، ۳۰ دقیقه پیش از آزمون.
۳. **سه گروه دریافت‌کننده عصاره متانولی درمنه دشتی:** دریافت داخل‌صفاقی عصاره با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg، ۳۰ دقیقه پیش از آزمون [۱۹].
۴. **گروه فلومازنیل + عصاره:** دریافت داخل‌صفاقی فلومازنیل (۲ mg/kg) به همراه عصاره درمنه دشتی (۴۰۰ mg/kg)، ۳۰ دقیقه پیش از آزمون [۲۰].

معیارهای ورود شامل موش‌های صحرایی نر بالغ با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم و بدون علائم بیماری بودند. حیوانات در شرایط استاندارد حیوان‌خانه نگهداری شدند. حیواناتی که در طول مطالعه دچار بیماری، کاهش وزن شدید یا آسیب شدند از مطالعه خارج شدند.

تهیه عصاره

گیاه درمنه دشتی از عطاری معتبر در بجنورد تهیه و پس از تأیید کارشناسی با شماره هر بارיום (TARI = ۸۵۸۳۴)، عصاره‌گیری با روش خیساندن در متانول به‌مدت سه دوره انجام شد. پس از صاف‌سازی با کاغذ واتمن شماره ۱، محلول توسط دستگاه تقطیر در خلأ (هایدولف،

اکسیداتیو و اضطراب پاتولوژیک را بیان می‌کند [۵]. استرس اکسیداتیو باعث افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر می‌شود؛ اگر این افزایش بیش‌ازحد باشد، منجر به آسیب‌رساندن به تمام گروه‌های اصلی ماکرومولکول‌ها می‌شود و می‌تواند بر عملکرد سلولی تأثیر بگذارد، از جمله اختلال در عملکرد میتوکندری، تغییر سیگنال‌های عصبی و مهار نورونز که این عوامل باعث اختلال عملکرد مغزی می‌شوند [۶]. ولی، همچنان مکانیسم‌هایی که استرس اکسیداتیو را به پاتوژنز بیماری‌های اعصاب و روان پیوند می‌دهند تا حد زیادی ناشناخته مانده است [۷].

استرس اکسیداتیو عدم تعادل بین تولید سلولی گونه‌های فعال اکسیژن و مقابله با مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی است. مغز با مصرف بالای اکسیژن و محیط غنی از لیپید به‌شدت تحت استرس اکسیداتیو یا عدم تعادل ردوکس است. بنابراین، این واقعیت که استرس اکسیداتیو در چندین اختلال روانی از جمله افسردگی، اختلالات اضطرابی، اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی نقش دارد، تعجب‌آور نیست [۸]. در برخی مطالعات بیان شده است که تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند موجب کاهش اثرات تخریبی حاصل از رادیکال‌های آزاد در زمینه اضطراب شود و می‌تواند در درمان اختلالات اضطرابی مفید واقع شوند. اختلالات اضطرابی شایع‌ترین بیماری روانی در ایالات متحده است که ۱۸ درصد از جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۹].

در حال حاضر، درمان پیشنهادشده و بهتر برای اختلالات اضطرابی، درمان شناختی رفتاری است. عوامل دارویی که کمک‌کننده به درمان شناختی رفتاری هستند شامل مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین مانند سرتالین و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی‌نفرین مانند ونلافاکسین با رهش طولانی‌مدت است [۱۰].

اختلالات اضطرابی اغلب در مراقبت‌های اولیه کمتر شناخته‌شده و کمتر درمان می‌شوند. اختلالات اضطرابی باید با روان‌درمانی، دارودرمانی یا ترکیبی از هر دو درمان شوند. درمان شناختی رفتاری را می‌توان روان‌درمانی با بالاترین سطح شواهد در نظر گرفت [۱۱]. در درمان اضطراب به‌جای استفاده از درمان‌های دارویی که عوارضی به‌سزایی مثل وابستگی، سندرم محرومیت، خواب‌آلودگی و ... می‌توانند داشته باشند می‌توان از سایر روش‌های درمانی استفاده کرد [۱۲]. یکی از روش‌های درمانی غیردارویی که امروزه از آن بیشتر برای رفع علائم اضطراب استفاده می‌شود استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی است. به‌کارگیری داروهای گیاهی به‌طور فزاینده‌ای در حال گسترش در همه مناطق دنیا است. با توجه به اینکه استفاده از داروهای گیاهی هنگام مصرف درست عوارض خیلی کمتری از دارودرمانی دارد، بیشتر تلاش‌ها برای یافتن دارویی با کاربرد درمانی بالا و عوارض محدودتر است [۱۳].

استفاده از طب مکمل و جایگزین در دهه گذشته افزایش یافته است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند این استفاده در افرادی که علائم یا تشخیص‌های اضطراب و افسردگی دارند بیشتر است. داده‌ها از اثربخشی برخی از داروهای گیاهی محبوب و مکمل‌های غذایی حمایت می‌کنند [۱۴]. از طرفی، با توجه به تنوع آب‌وهوایی و در نتیجه پوشش گیاهی بسیار متنوع در ایران امکان شناسایی مواد مؤثر گیاهی در گیاهان مختلف بومی کشور و استخراج آنها به‌منظور تولید این مواد به مقدار زیاد می‌تواند وجود داشته باشد. گونه دارویی درمنه دشتی به‌واسطه بوی خوش و مصارف دارویی مورد توجه مردم واقع شده است.

تحلیل آماری

داده‌ها با نرم‌افزار آماری (version 3.1, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) Instat میانگین \pm خطای معیار (SEM) گزارش شد. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و آزمون توکی برای مقایسه دو به دو استفاده شد. سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی بر تعداد ورود موش‌های صحرایی به بازوی باز دستگاه ماز صلیبی

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که درمان با عصاره متانولی درمنه دشتی به خصوص ۲ دوز بالای آن (۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg) به طور معنی‌داری شاخص‌های اضطراب را که به وسیله آزمون‌های رفتاری که با استفاده از ماز صلیبی شکل مرتفع انجام شده بود تحت تأثیر قرار داده است. بنابراین، این مطالعه نشان می‌دهد گیاه درمنه دشتی می‌تواند در درمان اضطراب مؤثر باشد.

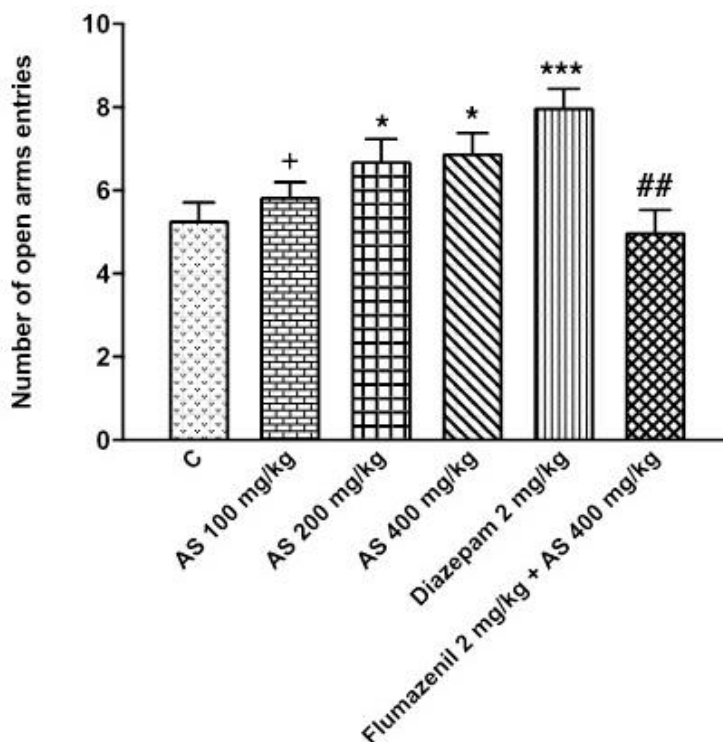
شکل ۱ نشان می‌دهد تزریق عصاره متانولی درمنه دشتی با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی و ۷ روز قبل از انجام آزمایش باعث افزایش تعداد ورود حیوان به بازوی ماز صلیبی شکل نسبت به گروه کنترل شد ($P < 0.05$).

آلمان) تغلیظ شد. عصاره نهایی با نرمال سالین رقیق شد تا غلظت‌های مورد نظر حاصل شود. بازده عصاره متانولی گیاه حدود ۱۸٪ نسبت به وزن خشک پودر گیاه بود.

ارزیابی اضطراب

برای سنجش اضطراب از ماز صلیبی شکل مرتفع استفاده شد. این دستگاه شامل دو بازوی باز و دو بازوی بسته به ابعاد استاندارد و یک کفه مرکزی است که در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متری از سطح زمین قرار دارد. آزمون به صورت غیرشرطی و بدون نیاز به آموزش حیوان انجام شد [۲۱].

در روز آزمون، حیوانات به آزمایشگاه منتقل و ۳۰ دقیقه پیش از ارزیابی، آخرین تزریق داخل صفاقی انجام شد. سپس، هر حیوان به مدت ۵ دقیقه در محیط آزمایش قرار گرفت تا فعالیت جست‌وجوگرانه افزایش یابد. پس از آن، حیوان به مدت ۵ دقیقه در ماز قرار داده شد و شاخص‌های اضطراب شامل تعداد ورود به بازوهای باز و مدت زمان سپری شده در آنها توسط دوربین دیجیتال (مدل DS-2CD2143G0-I، شرکت Hikvision، چین) و بدون حضور مستقیم پژوهشگر (Blind) ثبت شد. افزایش این شاخص‌ها به عنوان کاهش اضطراب تلقی شد. تغییر معنی‌دار زمانی تأیید شد که هر دو شاخص یعنی تعداد ورود به بازوهای باز و مدت زمان سپری شده در آنها در یک جهت تغییر کرده و حداقل یکی از آنها تفاوت آماری معنی‌داری با گروه کنترل نشان دهد.



شکل ۱. مقایسه اثر دوزهای مختلف عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی و سایر گروه‌های درمانی بر تعداد ورود موش‌های صحرایی به بازوی باز دستگاه ماز صلیبی. نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ گزارش شده است. (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ مقایسه با گروه کنترل، + $P < 0.05$ مقایسه گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دیازپام، ## $P < 0.01$ مقایسه گروه دریافت‌کننده دوز بالای عصاره با گروه دریافت‌کننده توأم دوز بالای عصاره و فلومازنیل)

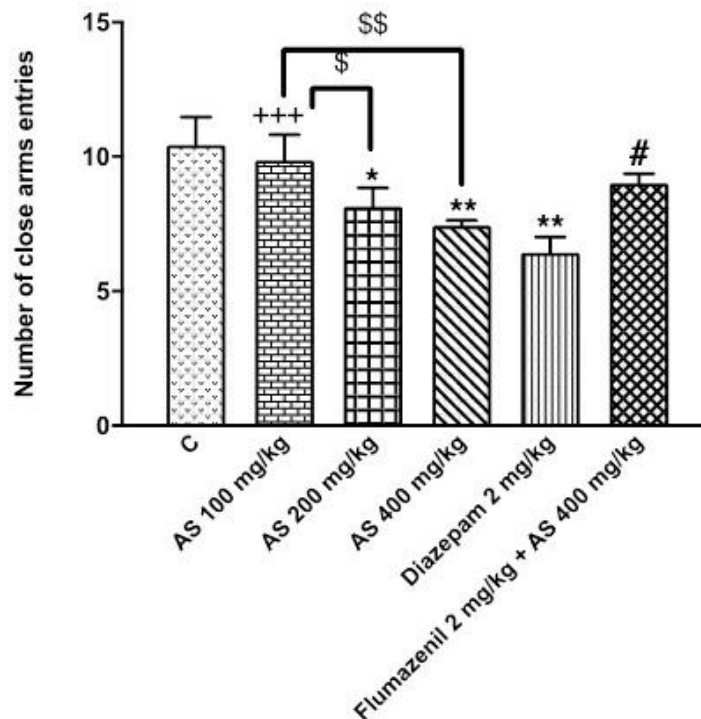
میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره نسبت به گروه دریافت‌کننده

تعداد ورود به بازوی باز در گروه‌های دریافت‌کننده دوز ۱۰۰

موش‌ها افزایش یافته است.

اثر عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی بر تعداد ورود موش‌های صحرائی به بازوی بسته دستگاه ماز صلیبی

شکل ۲ نشان می‌دهد تزریق عصاره متانولی درمنه دشتی با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی و ۷ روز قبل از انجام آزمایش باعث کاهش تعداد ورود حیوان در بازوی بسته ماز صلیبی شکل نسبت به گروه کنترل شد (به ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$).



شکل ۲. مقایسه اثر دوزهای مختلف عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی و سایر گروه‌های درمانی بر تعداد ورود موش‌های صحرائی به بازوی بسته دستگاه ماز صلیبی. نتایج به صورت Mean \pm SEM گزارش شده است. ($P < 0.05$); $P < 0.01$ *; $P < 0.001$ **; $P < 0.001$ *** مقایسه گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل، $P < 0.05$ # مقایسه گروه دریافت‌کننده دوز بالای عصاره با گروه دریافت‌کننده دوز بالای عصاره و فلومازنیل، $P < 0.05$ \$، $P < 0.01$ \$\$ مقایسه سه دوز عصاره).

تعداد ورود به بازوی بسته در گروه دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره نسبت به گروه کنترل و در گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره نسبت به گروه دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره به طور معنی‌داری کاهش یافته بود (به ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$).

در مقایسه گروه‌های درمانی عصاره گیاه درمنه دشتی با یکدیگر، بین گروه‌های درمانی با غلظت‌های ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و گروه‌های درمانی با غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود که این تفاوت به معنای افزایش دفعات ورود به بازوی بسته ماز صلیبی شکل در گروه درمانی دوز پایین‌تر است که این می‌تواند مؤید وابسته به دوز بودن، تأثیرات ضداضرابی عصاره گیاه درمنه دشتی باشد (به ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$).

اثر عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی بر مدت زمان حضور موش صحرائی در بازوی باز دستگاه ماز صلیبی

میانگین و انحراف معیار مدت زمان سپری‌شده در قسمت بدون

دیزپام به طور معنی‌داری کاهش یافته بود ($P < 0.05$). در مقایسه گروه‌های درمانی عصاره گیاه درمنه دشتی با یکدیگر، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

در مقایسه گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی با گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی به اضافه فلومازنیل تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود که به معنای کاهش تعداد دفعات ورود به بازوی باز ماز صلیبی شکل در گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی به اضافه فلومازنیل است. به عبارت دیگر، پس از اضافه شدن فلومازنیل به گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی اضطراب

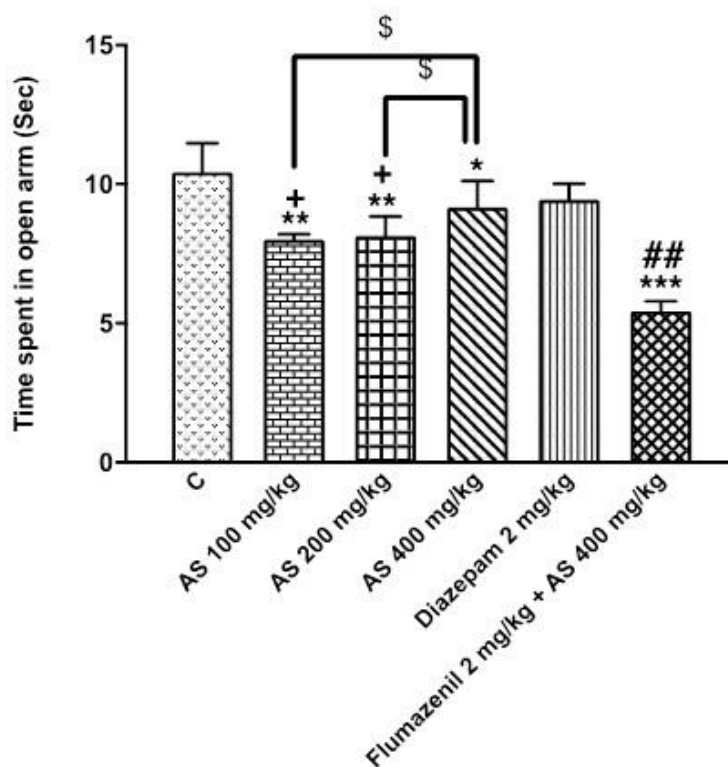
تعداد ورود به بازوی بسته در گروه دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره نسبت به گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره به طور معنی‌داری کاهش یافته بود (به ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$).

در مقایسه گروه‌های درمانی عصاره گیاه درمنه دشتی با یکدیگر، بین گروه‌های درمانی با غلظت‌های ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و گروه‌های درمانی با غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود که این تفاوت به معنای افزایش دفعات ورود به بازوی بسته ماز صلیبی شکل در گروه درمانی دوز پایین‌تر است که این می‌تواند مؤید وابسته به دوز بودن، تأثیرات ضداضرابی عصاره گیاه درمنه دشتی باشد (به ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$).

در مقایسه گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن

آماري معنی‌داری وجود داشت که در شکل ۳ نشان داده شده است.

دیواره در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون ANOVA بررسی شد که در مدت زمان سپری‌شده در قسمت بدون دیواره میان گروه‌ها تفاوت



شکل ۳. مقایسه اثر دوزهای مختلف عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی و سایر گروه‌های درمانی بر مدت زمان حضور موش‌های صحرایی در بازوی باز دستگاه ماز صلیبی. نتایج به صورت Mean \pm SEM گزارش شده است. (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; + مقایسه با گروه کنترل، $P < 0.05$; مقایسه گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دیازپام، ## $P < 0.01$; مقایسه گروه دریافت‌کننده دوز بالای عصاره با گروه دریافت‌کننده توأم دوز بالای عصاره و فلومازنیل، $P < 0.05$; \$ مقایسه سه دوز عصاره).

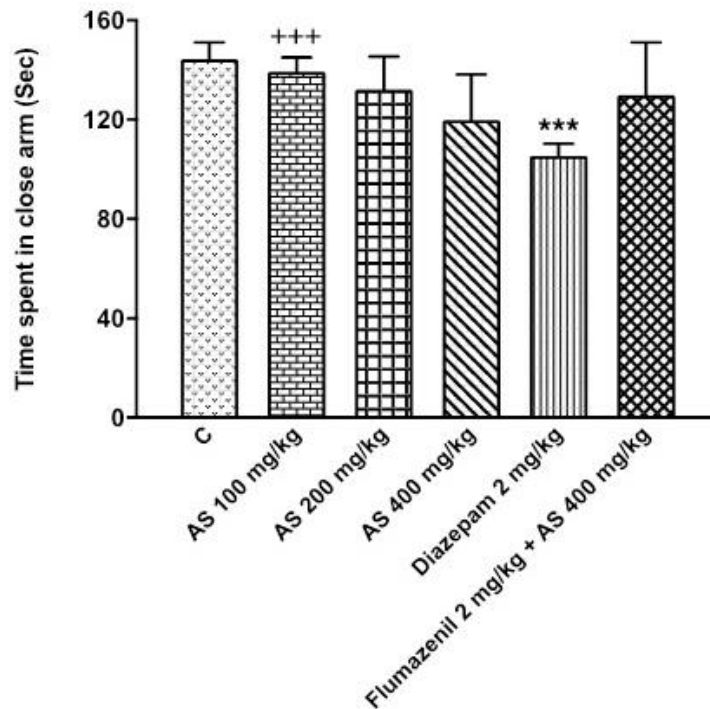
معنی‌داری مشاهده شد. در واقع، در گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی به‌اضافه فلومازنیل مدت زمان حضور در بازوی باز کاهش بیشتری نسبت به گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی داشته است.

اثر عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی بر مدت زمان حضور موش صحرایی در بازوی بسته دستگاه ماز صلیبی

شکل ۴ نشان می‌دهد تزریق عصاره متانولی درمنه دشتی به‌صورت داخل‌صفاقی و ۷ روز قبل از انجام آزمایش باعث کاهش زمان حضور حیوان در بازوی بسته ماز صلیبی شکل نسبت به گروه کنترل شد، ولی این تغییرات از لحاظ آماری برای هیچ‌کدام از گروه‌ها معنی‌دار نبود. زمان حضور در بازوی بسته در گروه‌های دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره نسبت به گروه دریافت‌کننده دیازپام به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود ($P < 0.01$).

تزریق دوزهای مختلف عصاره متانولی درمنه دشتی به‌صورت داخل‌صفاقی و ۷ روز قبل از انجام آزمایش باعث افزایش در مدت زمان حضور در بازوی باز ماز صلیبی شکل نسبت به گروه کنترل شد (به‌ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$).

مدت زمان حضور در بازوی باز در گروه‌های دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره نسبت به گروه دریافت‌کننده دیازپام به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود ($P < 0.05$). در مقایسه گروه‌های درمانی عصاره گیاه درمنه دشتی با یکدیگر، بین گروه‌های درمانی با غلظت‌های ۴۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و گروه‌های درمانی با غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود که این تفاوت به‌معنای کاهش مدت زمان حضور در بازوی باز ماز صلیبی شکل در گروه درمانی دوز پایین‌تر است که این می‌تواند مؤید وابسته به دوز بودن، تأثیرات ضداضطرابی عصاره گیاه درمنه دشتی باشد ($P < 0.05$). در مقایسه گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی با گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی به‌اضافه فلومازنیل تفاوت



شکل ۴. مقایسه اثر دوزهای مختلف عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی و سایر گروه‌های درمانی بر مدت زمان حضور موش‌های صحرایی در بازوی بسته دستگاه ماز صلیبی. نتایج به صورت Mean \pm SEM گزارش شده است. (***) $P < 0.001$ مقایسه با گروه کنترل، +++ $P < 0.001$ مقایسه گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دیازپام)

است، این چنین برمی‌آید که عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی احتمالاً بخشی از اثرات ضداضطرابی خود را از طریق گیرنده‌های بنزودیازپینی اعمال می‌کند.

در آیتم تعداد ورود به بازوی بسته، گروه دریافت‌کننده دیازپام و گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به سایر گروه‌های درمانی، کمترین تعداد ورود به بازوی بسته را داشتند که این موضوع نشان‌دهنده تأثیر بیشتر این دو گروه بر کاهش اضطراب نسبت به سایر گروه‌ها است.

در آیتم مدت زمان سپری شده در بازوی باز، گروه درمانی دیازپام بیشترین زمان سپری شده در بازوی باز را به شکل کاملاً معنی‌داری نشان داد. پس از آن، گروه دریافت‌کننده عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن قرار دارد. نتایج به‌دست‌آمده در این قسمت نیز نشان‌دهنده تأثیر مثبت گروه دیازپام و گروه درمانی دریافت‌کننده عصاره با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن است.

اما براساس نتایج به‌دست‌آمده در آخرین آیتم بررسی شده یعنی میزان زمان سپری شده در بازوی بسته، گروه دریافت‌کننده دیازپام و گروه دریافت‌کننده عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کمترین زمان سپری شده در بازوی بسته را نشان دادند که تأیید می‌کند این دو گروه تأثیر بیشتری نسبت به سایر گروه‌های درمانی دارند.

مرزوغ (Merzoug) و همکارانش نشان دادند اضطراب‌هایی که به‌صورت تجربی ایجاد شده‌اند، اغلب همراه با ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد هستند که منجر به پراکسیداسیون چربی‌ها، افزایش مالون دی‌آلدئید، کاهش میزان تیول در بافت مغز و در نهایت آسیب به سلول‌های مغزی می‌شوند [۲۲]. کرولو (Krolow)

در مقایسه گروه‌های درمانی عصاره گیاه درمنه دشتی با یکدیگر تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

در مقایسه گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی با گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی به‌اضافه فلومازنیل تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود. با این همه، کاهش مدت‌زمان حضور در بازوی بسته ماز صلیبی شکل در گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی به‌اضافه فلومازنیل مشاهده می‌شود. به عبارت دیگر، پس از اضافه‌شدن فلومازنیل به گروه درمانی با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره گیاه درمنه دشتی اضطراب موش‌ها افزایش یافته است.

بحث

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات آرام‌بخشی و ضداضطرابی عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی در موش صحرایی بوده است. در این مطالعه تجربی و آزمایشگاهی موش‌ها به‌صورت تصادفی در گروه‌های مختلف انتخاب شدند و نتایج به‌صورت (Mean \pm SEM) با استفاده از آزمون ANOVA و آزمون آماری Tukey بررسی شوند.

در آیتم تعداد ورود به بازوی باز دستگاه ماز صلیبی شدند، بیشترین تعداد ورود در گروه دیازپام و پس از آن در گروه درمانی با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گیاه درمنه دشتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که تأییدکننده اثر بیشتر این دو گروه نسبت به سایر گروه‌ها است. همچنین، در مقایسه بین گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌علاوه فلومازنیل تفاوت معناداری مشاهده شد. از آنجاکه فلومازنیل، آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی

و محافظتی بر سیستم عصبی داشته باشند [۲۹]. این یافته‌ها نشان می‌دهند اثرات ضداضطرابی احتمالی *Artemisia sieberi* می‌تواند هم از طریق تعامل با گیرنده‌های GABA و هم از طریق کاهش استرس اکسیداتیو اعمال شود.

علاوه بر این، گیاهان دارویی دیگر نیز با مکانیسم‌های متفاوتی اثرات ضداضطرابی خود را نشان داده‌اند. به‌طور مثال، *Valeriana officinalis* با افزایش سطح GABA و کاهش گلوتمات در مغز اثر آرام‌بخش دارد [۳۰]؛ *Passiflora incarnata* در کارآزمایی‌های بالینی به‌عنوان درمان کمکی برای اضطراب و اختلالات خواب مؤثر بوده است [۳۱] و *Lavandula angustifolia* با ترکیباتی مانند لینالول و لینالیل استات اثرات بنزودباژین مانند و افزایش فعالیت GABA در آمیگدال نشان داده است [۳۲]. همچنین، *Melissa officinalis* با مهار آنزیم GABA ترانس‌آمیناز سطح GABA را در مغز افزایش داده و اثر ضداضطرابی اعمال می‌کند [۳۳]. این شواهد نشان می‌دهند اثرات ضداضطرابی گیاهان دارویی عمدتاً از طریق مسیرهای مشترکی مانند تعدیل گیرنده‌های GABA، کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم نوروترانسمیترها اعمال می‌شود.

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد عصاره متانولی *Artemisia sieberi* دارای اثرات ضداضطرابی قابل توجهی است که احتمالاً از طریق تعامل با گیرنده‌های GABA و خواص آنتی‌اکسیدانی آن اعمال می‌شود. این یافته‌ها پتانسیل استفاده از این گیاه دارویی را به‌عنوان درمان مکمل در اختلالات اضطرابی تقویت می‌کنند، هرچند مطالعات بیشتر برای شناسایی دقیق مکانیسم‌های مولکولی و بررسی ایمنی و اثربخشی در مدل‌های بالینی ضروری است.

نتیجه‌گیری

از مطالعه حاضر می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً عصاره متانولی گیاه درمنه دشتی دارای خاصیت ضداضطرابی و آرام‌بخشی است و بیشترین تأثیر ضداضطرابی آن در بالاترین دوز آن مشاهده می‌شود. همچنین، با توجه به نتایج به نظر می‌رسد گیاه مذکور اثرات خود را از طریق گیرنده‌های بنزودباژینی اعمال می‌کند.

تشکر و قدردانی

از همکاری صمیمانه کارکنان محترم مرکز تحقیقات فرآورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی که در این راه هدایتگر نگارندگان بودند، تشکر می‌کنیم.

تضاد منافع

هیچ‌کدام از نویسندگان این مطالعه، تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

ملاحظات اخلاقی

انجام این طرح تحقیقاتی را دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی با کد اخلاق IR.NKUMS.AEC.1402.005 تأیید کرد و در تمامی روش‌ها، ملاحظات اخلاقی مطابق با نظر کمیته اخلاق دانشگاه و استانداردهای کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

و همکاری‌های نشان دادند که استرس اکسیداتیو و افزایش رادیکال‌های آزاد می‌تواند بر رفتار اضطرابی تأثیر بگذارند [۲۳].

یکی از گیاهان دارویی ارزشمند، گیاه درمنه است. در مطالعه‌ای روی قسمت‌های مختلف این گیاه به‌وسیله توان حذف رادیکال‌های آزاد با استفاده از روش DPPH و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی مشخص شد که این گیاه دارای ظرفیت بالای آنتی‌اکسیدانی است [۲۴]. در مطالعه یزدی و همکاران ۵۰ موش صحرایی نر ویستار به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل، موش‌های دیابتی ناشی از STZ (streptozotocin)، موش‌های صحرایی دیابتی + متفورمین، موش‌های صحرایی دیابتی + عصاره (درمنه) AT، موش‌های صحرایی دیابتی + متفورمین + عصاره AT تقسیم شدند. دیابت با یک دوز (۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل‌صفاقی) استرپتوزوتوسین (STZ) القا شد. موش‌های دیابتی به مدت ۴ هفته متوالی روزانه با متفورمین (۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، عصاره AT (۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و عصاره متفورمین + AT تحت درمان قرار گرفتند. فعالیت‌های بافتی سوپراکسید دیسموتاز (SOD/Superoxide dismutase)، کاتالاز، سطح مالون دی آلدئید (Malondialdehyde/MDA) و محتوای تیول کل در بافت کلیه اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی گلوکز، کراتینین و اوره و همچنین پروفایل لیپیدی نیز اندازه‌گیری شد. STZ به‌طور معنی‌داری سطوح گلوکز، تری‌گلیسرید، اوره و MDA را نسبت به گروه کنترل افزایش داد. محتوای تیول کل و همچنین فعالیت کاتالاز و SOD در گروه دیابتی در مقایسه با حیوانات شاهد کاهش معنی‌داری نشان داد. گلوکز سرم، تری‌گلیسرید، کلسترول و MDA کلیه کاهش معنی‌داری و تیول کل کلیوی و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در گروه AT+STZ نسبت به گروه دیابتی افزایش معنی‌داری نشان دادند. در موش‌های دیابتی متفورمین AT+LDL (Low-density lipoprotein) و HDL (High-density lipoprotein) سرم، فعالیت‌های MDA و SOD کلیه و کاتالاز در مقایسه با موش‌های دیابتی به‌طور معنی‌داری بهبود یافت [۲۵]. مطالعه یزدی و همکاران روی مدل دیابت انجام شد و ارتباط مستقیمی با اضطراب ندارد، اما نتایج آن نشان‌دهنده اثرات آنتی‌اکسیدانی و هیپولیپیدمیک گیاه درمنه است. با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در هر دو وضعیت دیابت و اضطراب، این یافته‌ها می‌تواند به‌طور غیرمستقیم اهمیت ظرفیت آنتی‌اکسیدانی گیاه را در کاهش اضطراب نیز تقویت کند.

در مطالعه آقاجانی و همکاران فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره‌های مختلف *Artemisia sieberi* نیز از طریق روش مهار رادیکال DPPH ارزیابی شد. کل ترکیبات فنلی نیز با استفاده از معرف Folin-ciocalteu اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد عصاره گیاه *Artemisia sieberi* دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی است [۲۶].

مطالعات مختلف نشان داده‌اند گونه‌های خانواده *Artemisia* دارای اثرات قابل توجهی بر سیستم عصبی هستند. به‌طور مثال، اسانس *Artemisia* تغییرات رفتاری مرتبط با اضطراب و فعالیت سیستم عصبی خودکار را تعدیل کرده است [۲۷]. همچنین، مرورهای علمی روی جنس *Artemisia* نشان داده‌اند که این گیاهان علاوه بر اثرات ضدصرع و نوروتوکسیک، دارای پتانسیل نوروتروفیک و آرام‌بخش هستند [۲۸]. بررسی‌های فیتوشیمیایی نیز نشان داده‌اند ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی موجود در گونه‌های مختلف *Artemisia* می‌توانند اثرات آنتی‌اکسیدانی

References

1. Visaria J, Iyer NN, Raval A, Kong S, Hobbs T, Bouchard J, et al. Incidence and prevalence of microvascular and macrovascular diseases and all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus: a 10-year study in a US commercially insured and medicare advantage population. *Clin Ther.* 2019;41(8):1522-1536.e1. [DOI: [10.1016/j.clinthera.2019.05.012](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.012)] [PMID: [31196656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196656/)]
2. Li QR, Xu HY, Ma RT, Ma YY, Chen MJ. Targeting autophagy: a promising therapeutic strategy for diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Diabetes Ther.* 2024;15(10):2153-2182. [DOI: [10.1007/s13300-024-01641-3](https://doi.org/10.1007/s13300-024-01641-3)] [PMID: [39167303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39167303/)]
3. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1497449. [DOI: [10.1155/2021/1497449](https://doi.org/10.1155/2021/1497449)]
4. Parwani K, Mandal P. Role of advanced glycation end products and insulin resistance in diabetic nephropathy. *Arch Physiol Biochem.* 2023;129(1):95-107. [DOI: [10.1080/13813455.2020.1797106](https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1797106)]
5. Wang L, Wang HL, Liu TT, Lan HY. TGF-beta as a master regulator of diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7881. [DOI: [10.3390/ijms22157881](https://doi.org/10.3390/ijms22157881)] [PMID: [34360646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360646/)]
6. Qian Y, Feldman E, Pennathur S, Kretzler M, Brosius FC 3rd. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2008;57(6):1439-1445. [DOI: [10.2337/db08-0061](https://doi.org/10.2337/db08-0061)] [PMID: [18511444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511444/)]
7. Li JH, Huang XR, Zhu HJ, Oldfield M, Cooper M, Truong LD, et al. Advanced glycation end products activate Smad signaling via TGF-beta-dependent and -independent mechanisms: implications for diabetic renal and vascular disease. *FASEB J.* 2004;18(1):176-178. [DOI: [10.1096/fj.02-1117fje](https://doi.org/10.1096/fj.02-1117fje)]
8. Voelker J, Berg PH, Sheetz M, Duffin K, Shen T, Moser B, et al. Anti-TGF-beta1 antibody therapy in patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(3):953-962. [DOI: [10.1681/ASN.2015111230](https://doi.org/10.1681/ASN.2015111230)] [PMID: [27647855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27647855/)]
9. Omar TA, Zewain SK, Ghonaim MM, Refaat KA, Abou-Elela DH. Role of engulfment and cell motility 1 (ELMO1) gene polymorphism in development of diabetic kidney disease. *Egypt J Med Hum Genet.* 2021;22(1):49. [DOI: [10.1186/s43042-021-00167-8](https://doi.org/10.1186/s43042-021-00167-8)]
10. Elfiyani E, Harahap H. Influence of engulfment cell motility-1 protein and matrix metalloproteinase-9 in diabetic nephropathy patients. In: *Urinary tract infection and nephropathy.* IntechOpen; 2022. [DOI: [10.5772/intechopen.98192](https://doi.org/10.5772/intechopen.98192)]
11. Hathaway CK, Chang AS, Grant R, Kim HS, Madden VJ, Bagnell CR Jr, et al. High Elmo1 expression aggravates and low Elmo1 expression prevents diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(8):2218-2222. [DOI: [10.1073/pnas.1600511113](https://doi.org/10.1073/pnas.1600511113)] [PMID: [26858454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858454/)]
12. Chen Y, Dai Y, Huang Y, Zhang L, Zhang C, Gao H, et al. Inhibition of tubular epithelial cells ferroptosis alleviates renal interstitial fibrosis by reducing lipid hydroperoxides and TGF-beta/Smad signaling. *Cell Commun Signal.* 2025;23(1):81. [DOI: [10.1186/s12964-025-02068-4](https://doi.org/10.1186/s12964-025-02068-4)] [PMID: [39934851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39934851/)]
13. Picard M, Tauveron I, Magdasy S, Benichou T, Bagheri R, Ugbolue UC, et al. Effect of exercise training on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251863. [DOI: [10.1371/journal.pone.0251863](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251863)] [PMID: [33999947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999947/)]
14. Lin S, Jin S, Zhou F, Hu Y, Zhang M. Effects of endurance exercise on serum inflammatory cytokine level and kidney structure in a rat diabetes model. *Exp Ther Med.* 2021;22(4):1125. [DOI: [10.3892/etm.2021.10559](https://doi.org/10.3892/etm.2021.10559)] [PMID: [34466141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34466141/)]
15. Saberi S, Askaripour M, Khaksari M, Rajizadeh MA, Bejeshk MA, Akhbari M, et al. Exercise training improves diabetic renal injury by reducing fetuin-A, oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic rats. *Heliyon.* 2024;10(6):e 27749. [DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e27749](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27749)] [PMID: [38510054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38510054/)]
16. Yu P, Zhu Z, He J, Gao B, Chen Q, Wu Y, et al. Effects of high-intensity interval training, moderate-intensity continuous training, and guideline-based physical activity on cardiovascular metabolic markers, cognitive and motor function in elderly sedentary patients with type 2 diabetes (HIIT-DM): a protocol for a randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1211990. [DOI: [10.3389/fnagi.2023.1211990](https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1211990)] [PMID: [37649720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37649720/)]
17. Leiva-Valderrama JM, Montes-de-Oca-Garcia A, Opazo-Diaz E, Ponce-Gonzalez JG, Molina-Torres G, Velazquez-Diaz D, et al. Effects of high-intensity interval training on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12644. [DOI: [10.3390/ijerph182312644](https://doi.org/10.3390/ijerph182312644)] [PMID: [34886369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34886369/)]
18. El Helew EA, Hamed WS, Moustafa AM, Sakkara ZA. Structural changes in testes of streptozotocin-induced diabetic rats and possible protective effect of royal jelly: light and electron microscopic study. *Ultrastruct Pathol.* 2024;48(1):1-15. [DOI: [10.1080/01913123.2023.2277170](https://doi.org/10.1080/01913123.2023.2277170)] [PMID: [37927047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37927047/)]
19. Yang S, Qu Y, Chen J, Chen S, Sun L, Zhou Y, et al. Bee pollen polysaccharide from *Rosa rugosa* Thunb. (Rosaceae) promotes pancreatic beta-cell proliferation and insulin secretion. *Front Pharmacol.* 2021;12:688073. [DOI: [10.3389/fphar.2021.688073](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.688073)] [PMID: [34262457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34262457/)]
20. Mohamed HK, Mobasher MA, Ebiya RA, Hassen MT, Hagag HM, El-Sayed R, et al. Anti-inflammatory, anti-apoptotic, and antioxidant roles of honey, royal jelly, and propolis in suppressing nephrotoxicity induced by doxorubicin in male albino rats. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(5):1029. [DOI: [10.3390/antiox11051029](https://doi.org/10.3390/antiox11051029)] [PMID: [35624893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35624893/)]
21. Gheibi S, Bakhtiarzadeh F, Ghasemi A. A review of high fat diet-streptozotocin model for induction of type 2 diabetes in rat. *Int J Endocrinol Metab.* 2016;18(2):135-148. [Link]
22. Bhalchandra W, Alqadhi YA. Administration of honey and royal jelly ameliorate cisplatin-induced changes in liver and kidney function in rat. *Biomed Pharmacol J.* 2018;11(4):2191-2199. [DOI: [10.13005/bpj/1601](https://doi.org/10.13005/bpj/1601)]
23. Asgari M, Asle-Rousta M, Sofiabadi M. Effect of royal jelly on blood glucose and lipids in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Arak Univ Med Sci.* 2017;20(5):48-56. [Link]
24. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:38. [DOI: [10.1186/1475-2840-6-38](https://doi.org/10.1186/1475-2840-6-38)] [PMID: [18078520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18078520/)]
25. Alzahrani O, Fletcher JP, Hitos K. Quality of life and mental health measurements among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2023;21(1):27. [DOI: [10.1186/s12955-023-02111-3](https://doi.org/10.1186/s12955-023-02111-3)] [PMID: [36949507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949507/)]
26. Lee AS, Johnson NA, McGill MJ, Overland J, Luo C, Baker CJ, et al. Effect of high-intensity interval training on glycemic control in adults with type 1 diabetes and overweight or obesity: a randomized controlled trial with partial crossover. *Diabetes Care.* 2020;43(9):2281-2288. [DOI: [10.2337/dc20-0342](https://doi.org/10.2337/dc20-0342)] [PMID: [32647051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647051/)]
27. Maleki V, Jafari-Vayghan H, Saleh-Ghadimi S, Adibian M, Kheirouri S, Alizadeh M. Effects of royal jelly on metabolic variables in diabetes mellitus: a systematic review. *Complement Ther Med.* 2019;43:20-27. [DOI: [10.1016/j.ctim.2018.12.022](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.022)] [PMID: [30935531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935531/)]
28. Ghanbari E, Nejati V, Khazaei M. Improvement in serum biochemical alterations and oxidative stress of liver and pancreas following use of royal jelly in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell J.* 2016;18(3):362-369. [DOI: [10.22074/cellj.2016.4564](https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4564)] [PMID: [27602318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27602318/)]
29. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-beta: the master

- regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(6):325-338. [DOI: [10.1038/nrneph.2016.48](https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48)] [PMID: [27108839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108839/)]
30. Baranchi M, Agha-Alinejad H. The effects of high-intensity interval training on TGF-beta and HSP72 gene expression in kidney tissue and selective renal serum biomarkers of type II diabetic rats. *Daneshvar Med.* 2021;29(4):42-54. [DOI: [10.22070/daneshmed.2021.14798.1100](https://doi.org/10.22070/daneshmed.2021.14798.1100)]
 31. Faramarziyan N, Salehi M, Rezaei R, Jahromi MK. Effects of six weeks high-intensity interval training on TGF-beta1 and SMAD7 genes expression in the kidney tissue of elderly diabetic male Wistar rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2023;30(12):6185-6198. [DOI: [10.18502/ssu.v30i12.11965](https://doi.org/10.18502/ssu.v30i12.11965)]
 32. Ghafouri-Fard S, Askari A, Shoorei H, Seify M, Koohestanidehaghi Y, Hussien BM, et al. Antioxidant therapy against TGF-beta/SMAD pathway involved in organ fibrosis. *J Cell Mol Med.* 2024;28(2):e18052. [DOI: [10.1111/jcmm.18052](https://doi.org/10.1111/jcmm.18052)] [PMID: [38041559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38041559/)]
 33. Zheng L, Qin R, Rao Z, Xiao W. High-intensity interval training induces renal injury and fibrosis in type 2 diabetic mice. *Life Sci.* 2023;324:121740. [DOI: [10.1016/j.lfs.2023.121740](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121740)] [PMID: [37120014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37120014/)]
 34. Al-Rawaf HA, Gabr SA, Iqbal A, Alghadir AH. High-intensity interval training improves glycemic control, cellular apoptosis, and oxidative stress of type 2 diabetic patients. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(7):1320. [DOI: [10.3390/medicina59071320](https://doi.org/10.3390/medicina59071320)] [PMID: [37512131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37512131/)]
 35. Fusagawa H, Sato T, Yamada T, Naito A, Tokuda N, Yamauchi N, et al. High-intensity interval training using electrical stimulation ameliorates muscle fatigue in chronic kidney disease-related cachexia by restoring mitochondrial respiratory dysfunction. *Front Physiol.* 2024;15:1423504. [DOI: [10.3389/fphys.2024.1423504](https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1423504)] [PMID: [38989049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38989049/)]
 36. Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, et al. Genetic variations in the gene encoding ELMO1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2005;54(4):1171-1178. [DOI: [10.2337/diabetes.54.4.1171](https://doi.org/10.2337/diabetes.54.4.1171)] [PMID: [15793258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15793258/)]
 37. Gumienny TL, Brugnera E, Tosello-Tramont AC, Kinchen JM, Haney LB, Nishiwaki K, et al. CED-12/ELMO, a novel member of the CrkII/Dock180/Rac pathway, is required for phagocytosis and cell migration. *Cell.* 2001;107(1):27-41. [DOI: [10.1016/s0092-8674\(01\)00520-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00520-7)] [PMID: [11595183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11595183/)]
 38. Pourmoradian S, Mahdavi R, Mobasseri M, Faramarzi E, Mobasseri M. Effects of royal jelly supplementation on glycemic control and oxidative stress factors in type 2 diabetic female patients: a randomized clinical trial. *Chin J Integr Med.* 2014;20(5):347-352. [DOI: [10.1007/s11655-014-1804-8](https://doi.org/10.1007/s11655-014-1804-8)] [PMID: [24610413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610413/)]
 39. Bouamama S, Merzouk H, Latrech H, Charif N, Bouamama A. Royal jelly alleviates the detrimental effects of aging on immune functions by enhancing in vitro cellular proliferation, cytokines, and nitric oxide release in aged human PBMCs. *J Food Biochem.* 2021;45(2):e13619. [DOI: [10.1111/jfbc.13619](https://doi.org/10.1111/jfbc.13619)] [PMID: [33491244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491244/)]