

Review of Functional Mechanisms of Linalool in the Central Nervous System

Zahra Sarhadi¹, Tahereh Ghadiri^{2,3}, Negin Masoomabadi^{2*}¹Department of Biology, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran²Department of Neuroscience and Cognition, Faculty of Modern Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran³Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 1 June 2024

Revised: 21 July 2024

Accepted: 12 Aug 2024

ABSTRACT

Introduction: Linalool is one of the active monoterpene alcohols found in many plants, such as lavender, rosemary, and jasmine. This compound has anti-inflammatory, antibacterial, and antimicrobial properties and is a popular aromatic compound in cosmetics and health industries. Linalool has two optical isomers, R and S, with different aroma profiles. Recently, many studies have been conducted on the effects of linalool on the central nervous system, which has shown that this compound can positively affect brain function. Numerous studies have demonstrated that linalool possesses neuroprotective, anti-inflammatory, and antioxidant properties. Furthermore, it demonstrates sedative, anti-anxiety, antidepressant, anticonvulsant, analgesic, and anti-Alzheimer's effects. **Conclusion:** Linalool holds promise as a natural compound for enhancing cognitive performance and supporting brain health. However, further research is needed to clarify its precise mechanisms of action and assess its long-term effects. This review article provides a comprehensive overview of linalool's impact on the brain, highlighting its antioxidant, anti-apoptotic, and anti-inflammatory properties in various neurological disorders.

Keywords:

1. Neuroprotective Agents
2. Antioxidants
3. Inflammation
4. Anti-Anxiety Agents
5. Alzheimer Disease

*Corresponding Author: Negin Masoomabadi

Email: masoomabadin@tbzmed.ac.ir

بررسی روش‌های عملکردی لینالول در سیستم عصبی مرکزی

زهرا سرحدی^۱، طاهره قدیری^۲، نگین معصوم آبادی^{۳*}

^۱گروه زیست شناسی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران
^۲گروه علوم اعصاب و شناخت، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیا، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۲ مرداد ۱۴۰۳

اصلاحیه: ۳۱ تیر ۱۴۰۳

دریافت: ۱۲ خرداد ۱۴۰۳

چکیده

مقدمه: لینالول یکی از الکل‌های مونوترپن فعال است که در بسیاری از گیاهان مانند اسطوخودوس، رزماری و یاس یافت می‌شود. این ترکیب دارای خواص ضدالتهابی، ضدباکتریایی و ضد میکروبی است و یک ترکیب معطر محبوب در صنایع آرایشی و بهداشتی می‌باشد. لینالول دارای دو ایزومر نوری S و R با مشخصات رایحه متفاوت است. اخیراً مطالعات زیادی در مورد تأثیر لینالول روی سیستم عصبی مرکزی انجام شده است که نشان داده است این ترکیب می‌تواند بر عملکرد مغز تأثیر مثبت بگذارد. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که لینالول دارای خواص محافظت کننده عصبی، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی بوده و علاوه بر این، اثرات آرام بخشی، ضد اضطرابی، ضدافسردگی، ضد تشنج، ضد درد و ضد آلزایمر نیز نشان می‌دهد. **نتیجه‌گیری:** لینالول به عنوان یک ترکیب طبیعی برای افزایش عملکرد شناختی و حمایت از سلامت مغز نویدبخش است. با این حال، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن روش‌های دقیق فعالیت و ارزیابی اثرات بلندمدت آن مورد نیاز است. این مقاله مروری یک مرور کلی از تأثیر لینالول بر مغز ارائه می‌کند و خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد آپوپتوز و ضدالتهابی آن را در اختلالات عصبی مختلف برجسته می‌نماید.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- عوامل محافظت کننده عصبی
- ۲- آنتی اکسیدان‌ها
- ۳- التهاب
- ۴- عوامل ضد اضطراب
- ۵- بیماری آلزایمر

*نویسنده مسئول: نگین معصوم آبادی

پست الکترونیک: masoomabadin@tbzmed.ac.ir

مقدمه

در ادامه به این مطالعات پرداخته شده است.

۱-۱- روش اثر ضد آلزایمری:

آلزایمر شایع‌ترین بیماری تخریب‌کننده سیستم عصبی در سطح جهان است. بهترین فرضیه برای توضیح این اختلال، نظریه تجمع پلاک‌های خارج سلولی آمیلوئیدی و تشکیل توده‌های داخل سلولی پروتئین تائو می‌باشد. از شکستن پروتئولیتیک پروتئین پیش ساز آمیلوئید، آمیلوئید بتا (یک پپتید ۴۰ تا ۴۲ آمینواسیدی) تولید می‌شود. در این اختلال، فعال شدن بیش از اندازه عادی آنزیم گاما سکر تا^۴ منجر به افزایش تولید نوع نامحلول پروتئین آمیلوئید ۴۲ آمینو اسیدی می‌شود که منجر به تجمع و تشکیل رسوب شده و در نهایت پلاک‌های لیگومری و رشته‌ای را ایجاد می‌کنند که موجب اختلال و مرگ سلول‌های عصبی می‌شوند (۱۰). مرحله نهایی ویرانی نورونی در مناطقی که تحت تأثیر این ویژگی‌های پاتولوژیک قرار می‌گیرند، باعث تغییراتی در امواج مغز، تغییر در حافظه و پردازش شناختی می‌شود (۱۱). لینالول می‌تواند باعث افزایش قابلیت زنده ماندن و کاهش ناهنجاری‌های مورفولوژیک هسته‌ای در سلول‌های تیمار شده با لیگومرهای $A\beta_{1-42}$ و نیز کاهش تولید زیاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن^۵ درون سلولی و فعال سازی آنزیم پروآپوپتوز کاسپاز^۶ ناشی از لیگومرهای $A\beta_{1-42}$ شود (۱۲). در مطالعه‌ای لینالول، به روشی وابسته به دوز، بقای مگس‌های مدل آلزایمر در طی رشد را افزایش داد. همچنین آپوپتوز ناشی از $A\beta$ را در دیسک‌های چشم و نیز مغز لارو کاهش داد و موجب کاهش تخریب عصبی در مغز مگس‌های مدل آلزایمر بالغ شد. علاوه بر این سطوح رادیکال‌های آزاد ناشی از $A\beta$ ، استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی را در مغز مگس‌های مدل آلزایمر کاهش داد. همچنین القای استرس اکسیداتیو و گلیوز را در هیپوکامپ موش‌های تیمار شده با $A\beta_{1-42}$ کاهش داده است (۱۳). مطالعه دیگری در همین راستا نشان داد لینالول به طور موثری اختلال شناختی ناشی از $A\beta_{1-40}$ را در موش‌ها بهبود بخشیده و بیان آنزیم پروآپوپتوز کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ را کاهش می‌دهد. علاوه بر این می‌تواند به طور موثری باعث کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از $A\beta$ شود. بنابراین اثرات محافظت‌کننده عصبی آن ممکن است با فعال‌سازی مسیر $Nrf2/HO-1$ ^۸ واسطه شود. این اثر بهبود شناختی لینالول وابسته به دوز می‌تواند با مهار فعالیت استیل کولین استراز در هیپوکامپ اعمال شود (۱۴). در مدل‌های موشی $3\alpha Tg$ ^۹ AD، لینالول موجب بهبود یادگیری و حافظه فضایی شد. هیپوکامپ و آمیگدال این موش‌ها کاهش قابل توجهی در β -آمیلوئیدوز خارج سلولی، تائوپاتی، آستروگلیوز و میکروگلیوز و نیز سطح نشانگرهای پیش التهابی $p38^{10}$

لینالول^۱، یکی از الکل‌های مونوترپن با زنجیره خطی است که اغلب به‌عنوان جزء اصلی در عصاره بسیاری از گونه‌های مختلف گیاهان معطر مانند یاس (تیره زیتون)، اسطوخودوس (تیره نعنائیان)، بادرنجبویه (تیره نعنائیان)، رزماری (تیره نعنائیان)، علف لیمو (تیره گندمیان)، ریحان مقدس (تیره نعنائیان) یافت می‌شود. این ترکیب معطر، به طور گسترده‌ای در صنعت، به عنوان عصاره در ساخت عطر، شامپو، صابون و مواد شوینده استفاده می‌شود (۱-۳). لینالول از ایزومرهای نوری D-linalool و L-linalool تشکیل شده است و به صورت دو انانتیومر وجود دارد: (3S)-(+)-لینالول (کوریاندرول) و (3R)-(-)-لینالول (لیکارئول). شایان ذکر است که هر دو انانتیومر نمایه‌های رایحه‌ای متفاوتی دارند: کوریاندرول، شیرین و دارای رایحه علفی است، در حالی که لیکارئول در بسیاری از عصاره‌ها مانند گل شکوفه پرتقال و گل اسطوخودوس وجود دارد و دارای رایحه گلی تازه است. لینالول در عصاره گیاه به صورت ایزوفرم S خالص یا ایزوفرم R خالص یا به صورت مخلوط راسمیک^۲ (SR) وجود دارد. با این حال، بسیاری از مطالعات نشان دادند که ایزومرهای R از ایزومرهای S رایج‌تر هستند. همچنین چندین روش سنتز صنعتی برای تولید ایزومرهای لینالول وجود دارد که رایحه‌ای مانند زنبق، اسطوخودوس یا ترنج دارند و به عنوان افزودنی عطر محبوب هستند (۴-۶). لینالول دارای اثرات دارویی متعددی همچون اثرات محافظت‌کننده عصبی، آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد آپوپتوزی، ضد میکروبی، ضد باکتری، ضد نئوپلاستیک، ضد لیشمانیایی و ضد سرطانی می‌باشد. همچنین اثرات قابل توجهی بر روی سیستم عصبی مرکزی^۳ دارد، در درمان بیماری‌های عروق مغزی به کار می‌رود، به عنوان آرامبخش عمل کرده و اثرات ضد دردی، ضد افسردگی، ضد اضطرابی و ضد تشنجی دارد (۵، ۷-۹). با توجه به اینکه ویژگی‌های متعدد و گوناگونی درباره لینالول موجود است، در این مقاله به بررسی دقیق اثرات لینالول بر عملکرد سیستم عصبی مرکزی پرداخته شده است، تا بتوانیم با بررسی عملکرد و روش اثر آن در درمان اختلالات عصبی از این ماده بهره‌مند شویم. پس از بررسی مقالات، چندین مقاله به دلیل نداشتن ارتباط مفهومی با موضوع مورد بررسی حذف گردیدند. در ادامه نتایج حاصل از بررسی‌های ما آمده است.

۱- روش‌های اثر محافظت‌کننده عصبی لینالول در اختلالات عصبی

مطالعات متعددی فعالیت محافظت‌کننده عصبی لینالول را در اختلالات عصبی نشان داده‌اند که

¹ Linalool (3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol)

² Racemic

³ Central nervous system (CNS)

⁴ Gamma secretase

⁵ Reactive Oxygen Species (ROS)

⁶ Caspase 3

⁷ Caspase 9

⁸ Nuclear factor erythroid 2-related factor/ Heme oxygenase-1

⁹ Triple-transgenic Alzheimer's disease

¹⁰ P38 mitogen-activated protein kinases

را افزایش می‌دهد. در غلظت‌های پایین‌تر، لینالول فعالیت خود به خودی و فعالیت صرعی ناشی از PTZ را سرکوب می‌کند (۲۲). علاوه بر این، ممکن است لینالول با تعدیل گیرنده‌های $NMDA^{16}$ اثرات محافظت کننده عصبی داشته باشد. از آنجایی که سمیت کلسیم با واسطه $NMDA$ یکی از مکانیسم‌های اصلی آسیب ناشی از تشنج‌های صرعی است، این یافته نشان دهنده یک تعامل مستقیم بین گیرنده‌های لینالول و $NMDA$ وجود دارد (۲۳). در مطالعه‌ای گزارش شده است که لینالول می‌تواند به صورت وابسته به دوز بر گیرنده $NMDA$ گلوتمات اثر بگذارد و همچنین قادر به اتصال ناقل سروتونین^{۱۷} (SERT) است (۲۴). همچنین در مطالعه‌ای نشان داده شد که لینالول بیان فعال‌سازی گلوتمات را در آزمایشگاه^{۱۸} (تضاد رقابتی اتصال $L-3H$ گلوتمات) و درون تنی^{۱۹} (تشنج $NMDA$ تاخیری^{۲۰} و بازداری تشنج‌های $QUIN^{21}$) تعدیل می‌کند. همچنین در این مطالعه در اتصال گلوتمات به غشاهای کورتکس موش، اثر مهارى لینالول با افزایش K_d^{22} و ابقاء B_{max}^{23} با افزایش غلظت لینالول دارای ماهیت رقابتی بود. لینالول به طور قابل توجهی شروع تشنج‌های ناشی از $NMDA$ را به تاخیر انداخت و تشنج‌های ناشی از $QUIN$ را به صورت وابسته به دوز مهار کرد (۲۵). در همین راستا، مطالعه دیگری نیز اثر مهارى لینالول را بر اتصال گلوتمات در قشر موش گزارش کرده است که از این طریق اثرات ضد تشنجی خود را اعمال می‌کند (۲۶). همچنین در بررسی دیگری گزارش شد که ایزومر S، ایزومر R و راسمیک لینالول ممکن است در مسدود کردن تشنج‌های پارشیال تونیک-کلونیک منتشر^{۲۴} و کلونیک منتشر^{۲۵} موثر باشند. همچنین این مطالعه نشان داد که دو انانتیومر دارای فعالیت ضد تشنج کیفی مشابهی هستند، اما قدرت آنها متفاوت است و نیز به نظر می‌رسد که تجویز یک انانتیومر منفرد هیچ مزیتی نسبت به مخلوط راسمیک ندارد (۲). مطالعات آزمایشگاهی و درون تنی نشان می‌دهد که آدنوزین مونوفسفات حلقوی ($cAMP^{26}$) نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی اختلالات صرع ایفا می‌کند. نشان داده شده است که سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی در طول تشنج در مغز تغییر می‌کند. علاوه بر این، سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی در قشر مغز و در مایع نخاعی پس از یک حمله صرع افزایش می‌یابد. برخی از مطالعات نشان دادند که آدنوزین مونوفسفات حلقوی با از بین بردن رادیکال‌های آزاد و سرکوب مکانیسم‌های التهابی اثرات ضد تشنجی نشان می‌دهد. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد آدنوزین مونوفسفات حلقوی یک پیام رسان دوم تشنج‌زا است که اثرات خود را به ویژه با فعال کردن مسیرهای پروتئین کیناز وابسته به آدنوزین مونوفسفات حلقوی

MAPK، NOS^{21} ، $COX2^{12}$ و $IL-1\beta^{15}$ نشان دادند (۱۵). به طور کلی داده‌ها روش محافظت کنندگی عصبی لینالول را در بیماری آلزایمر، با کاهش آپوپتوز و استرس اکسیداتیو ناشی از آمیلوئید بتا و واکنش‌های التهابی نشان داده‌اند.

۱-۲ روش اثر ضد پارکینسونی:

بیماری پارکینسون، دومین بیماری شایع تخریب کننده عصبی است. یکی از عوامل اصلی در پیشرفت بیماری پارکینسون استرس اکسیداتیو است. از طرفی کاهش آسیب و مرگ نورون‌ها بعد از استفاده داروهای ضد التهابی، ارتباط التهاب عصبی مزمن با پاتولوژی بیماری پارکینسون را نشان می‌دهد (۱۶). اختلال پارکینسون در طولانی مدت (حدود چندین سال) با مرگ نورون‌های دوپامینرژیک همراه است (۱۷). فرض بر این است که فعالیت ضد التهابی لینالول مسئول اثرات محافظتی عصبی آن در موش‌های مبتلا به همی پارکینسونیسم است. لینالول به طور قابل توجهی از کاهش تیروزین هیدروکسیلاز و ناقل دوپامین در مدل موش بیماری پارکینسون جلوگیری می‌کند (۱۸). در مطالعه‌ای به طور قطعی نشان داده شد که لینالول یک عامل محافظت کننده عصبی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی همی پارکینسونی ارائه می‌کند که این موضوع احتمالاً به علت اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی این ترکیب است. همچنین این مطالعه نشان داد لینالول دارای اثر مفید ضد افسردگی در بیماری پارکینسون است. علاوه بر این لینالول به طور قابل توجهی استرس اکسیداتیو را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی همی پارکینسونی کاهش می‌دهد و از این راه اثر محافظت کننده عصبی خود را اعمال می‌کند (۱۹). بنابراین اثر محافظت کنندگی عصبی لینالول در اختلال پارکینسون احتمالاً به دلیل داشتن اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی آن است. از این رو، ممکن است لینالول به عنوان یک راهکار درمانی برای بیماری‌های نورودژنراتیو، از جمله این اختلال، مورد استفاده قرار گیرد.

۱-۳ روش اثر ضد تشنجی:

صرع یک اختلال عصبی است و با تحریک بیش از حد نورون‌ها و ایجاد تشنج تشخیص داده می‌شود. علت اصلی تشنج، عدم تعادل در تحریک و مهار عملکرد نورون‌ها است که منجر به وقوع تشنج می‌شود (۲۰). ارزیابی روان دارویی^{۱۴} لینالول در موش نشان داده است که لینالول دارای اثرات آرام بخش مشخص وابسته به دوز در سیستم عصبی مرکزی است، از جمله محافظت در برابر PTZ^{15} ، پیکروتوکسین، اسید کینولیک و تشنج‌های ناشی از الکتروشوک (۲۱). در نورون‌های حلزون، لینالول اثر مهارى بر کانال‌های سدیمی دارد و جریان پتاسیمی

¹¹ Nitric oxide synthase 2

¹² Cyclooxygenase-2

¹³ Interleukin 1 beta

¹⁴ Psychopharmacological evaluation

¹⁵ Pentylene tetrazole-Induced Seizure

¹⁶ N-methyl-D-aspartate (NMDA)

¹⁷ Serotonin reuptake transporter (SERT)

¹⁸ In vitro

¹⁹ In vivo

²⁰ N-methyl-D-aspartate-induced convulsions

²¹ Quinolinic acid (QUIN)-induced convulsions

²² Ketogenic diet

²³ Alpha 1 adrenoceptor density (Bmax)

²⁴ Generalized Tonic-Clonic partial

²⁵ Generalized clonic

²⁶ Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)

اعمال می‌کند (۲۷). در این راستا بررسی‌ها نشان داد که ایزومر R و راسمیک لینالول با فعالیت آدنیلات سیکلاز در مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی اثر ضد تشنجی دارد (۲۸). علاوه بر این، در مطالعه‌ای گزارش شد که لینالول توانایی کاهش انتقال پلاسمید pKM101 را به میزان ۸۴ درصد داشت که پتانسیل کاهش ویروانس و گسترش مقاومت در اشرشیاکلی را دارد. در این مطالعه لینالول به عنوان فعال‌ترین بازدارنده انتقال پلاسمید نیز تنها ترکیب غیرحلقوی آزمایش شده بود. همانطور که فرض شده است که انتروتوکسین‌های اشرشیاکلی ممکن است بر آستانه تشنج تأثیر بگذارند، کاهش ویروانس باکتری اشرشیاکلی با تداخل در انتقال پلاسمید ممکن است بیماری‌زایی آن را کاهش دهد (۲۹). لینالول در بررسی‌ای به طور قابل توجهی آزادسازی گلوتامات تحریک شده توسط پتاسیم و همچنین جذب گلوتامات را کاهش داد ولی در آزادسازی گلوتامات پایه دخالتی نداشت. داده‌ها نشان می‌دهد که لینالول ممکن است با چندین عنصر مرتبط انتقال گلوتاماترژیک، از جمله آسیب‌رسانی به انتشار گلوتامات تحریک‌شده با K1، تداخل داشته باشد (۳۰). بنابراین لینالول اغلب با اثر روی گیرنده‌های NMDA گلوتامات فعالیت ضد تشنجی خود را نشان می‌دهد.

۴-۱- روش اثر آنتی اکسیدانی:

لینالول فعالیت‌های محافظت‌کننده و آنتی‌اکسیدانی اعمال می‌کند (۳۱). هردو ایزومر R و راسمیک لینالول دارای مشخصات مشابهی از پتانسیل محافظت‌کننده عصبی هستند (۳۲). سکنه مغزی ایسکمیک با توقف ناگهانی جریان خون به نواحی مغزی و کاهش سریع اکسیژن و گلوکز شروع می‌شود. کاهش در ناحیه آسیب، منجر به دیپلاریزاسیون ATP نورونی بسیار زیاد غیرقابل کنترل، استرس اکسیداتیو، تولید رادیکال‌های آزاد، سمیت تحریکی ناشی از گلوتامات، تخریب میتوکندری، افزایش سیتوکین‌های التهابی، اسیدوز و افزایش کلسیم داخل سلولی، شکست سد خونی مغزی، التهاب، ادم و مرگ سلولی می‌شود (۳۳). لینالول آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو را از طریق کاهش Bax/Bcl-2^{۲۷}، کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ مهار می‌کند. بنابراین این ترکیب با کاهش تولید بیش از حد پراکسیداسیون لیپید و آسیب اکسیداتیو DNA، از سمیت تحریکی محرومیت اکسیژن و گلوکز^{۲۸} در ایسکمی جلوگیری می‌کند، بنابراین اثر محافظت‌کننده عصبی لینالول در برابر آسیب ایسکمی نیز احتمالاً با کاهش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز واسطه می‌شود (۳۲). لینالول، رادیکال‌های آزاد اکسیژن، تولید کلسیم و سطوح پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، موجب بهبودی مورفولوژی، پتانسیل غشایی و تنفس میتوکندری می‌شود، که منجر

به افزایش زنده ماندن سلول می‌شود. لینالول به طور مثبت بر عملکرد میتوکندری سلول‌های HT-22 (رده سلولی عصبی نامیرای هیپوکامپ موش) تحریک شده با گلوتامات تأثیر گذاشته است و با حفظ و بازیابی عملکرد میتوکندری، اثرات محافظتی عصبی خود را در مدل‌های *in vitro* و *ex vivo* ایجاد می‌کند، که در آن کاهش مرگ سلولی در هیپوکامپ و مدولاسیون ژن‌های مختلف نشان داده شده است. همچنین در سمیت سلولی ناشی از محرومیت گلوکز/سرم^{۲۹} اثر محافظت‌کننده عصبی دارد. علاوه بر این باعث محافظت در برابر سمیت ناشی از NMDA در برش‌های هیپوکامپ می‌شود (۳۴). بنابراین لینالول ممکن است به دلیل تأثیر مفید آن بر یکپارچگی میتوکندری و همچنین توانایی محدود کردن استرس اکسیداتیو، از نظر درمانی در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو با اختلال عملکرد میتوکندری و تولید متعاقب رادیکال‌های آزاد اکسیژن مفید باشد. با این حال لینالول در مطالعه دیگری قادر به ایجاد آسیب/محافظت از DNA در بافت مغز و خون محیطی نبود و نیز ایزومر R لینالول اثر محافظتی در برابر سمیت ژنتیکی القایی نشان نداد (۳۵). گزارش شده است که لینالول با کاهش انتشار لاکتات دهیدروژناز و بازیابی سطح آدنوزین تری فسفات از نورون‌ها و آستروسیت‌ها محافظت می‌کند. در مطالعه‌ای حیوانات تحت درمان با لینالول نسبت به حیوانات ایسکمیک درمان نشده بهبود عصبی سریع‌تری داشتند که با عملکرد حرکتی و شناختی بهتر همراه بود. این نتایج با کاهش قابل توجه آستروگلیوز، میکروگلیوز و مارکر COX-2 در هیپوکامپ همراه بود. تغییرات در نمایه‌های فسفولیپید مرکزی و محیطی در طولانی مدت توسط لینالول خوراکی کاهش یافت و باعث افزایش هموستاز فسفو لیپیدی مرتبط با بازیابی عملکرد مغز شد (۸). در بررسی‌ای لینالول به طور قابل توجهی زنده ماندن سلولی را در مقایسه با سلول‌های درمان نشده افزایش داد. همچنین فعالیت‌های محافظت‌کننده عصبی بهتری در ترکیب لینالول به همراه کورکومین مشاهده شد علاوه بر این نشان داده شد که لینالول قادر به مهار اثر سمیت عصبی تحت شرایط محرومیت گلوکز/سرم می‌باشد (۳۶). در مطالعه‌ای روی نمائدها هم نشان داده شد رایحه لینالول باعث ایجاد رفتار دفع‌کننده پس از استرس حرارتی می‌شود و تحمل استرس حرارتی را از طریق مسیر سیگنالینگ انسولین DAF-۲۰^{۲۰} 16 بهبود می‌بخشد و موجب کاهش تجمع چربی می‌گردد. همچنین بیان ژن‌های پایین دستی مانند sod-3^{۳۱} و hsp-12.6^{۳۲} را نیز از طریق DAF-16 افزایش می‌دهد (۴). به طور کلی مطالعات نشان داده است که لینالول اثر محافظت‌کننده عصبی خود را اغلب

²⁷ Bcl-2-associated protein X/B-cell lymphoma protein 2

²⁸ Oxygen, and glucose deprivation/reoxygenation(OGD)

²⁹ Glucose/serum deprivation

³⁰ Decay accelerating factor 16

³¹ Superoxide dismutase 3

³² Heat shock protein

ارزشمند برای درمان اختلالات عصبی التهابی باشد.

۱-۶- روش اثر ضد توموری:

لینالول به طور بالقوه سایتوتوکسیک است و قادر به تقویت پاسخ‌های ایمنی است. علاوه بر این، لینالول هجوم دوکسوروبیسین را در سلول‌های سرطانی تقویت می‌کند، بنابراین غلظت دوکسوروبیسین را افزایش داده و فعالیت‌های ضد توموری آن را افزایش می‌دهد (۳۹). این ماده عمدتاً از طریق القای توقف چرخه سلولی و استرس اکسیداتیو علیه چند نوع سرطان عمل می‌کند (۴۰). در نتیجه لینالول فعالیت ضد توموری قوی دارد و احتمالاً از طریق القای استرس اکسیداتیو، اثر ضد سرطانی خود را نشان می‌دهد (۴۱). گلیوبلاستوما مولتی فرم نوعی تومور اولیه مغزی بسیار تهاجمی و کشنده است که نیمی از تومورهای بدخیم مغزی اولیه را شامل می‌شود. در تومورها به دلیل وجود ناهمگنی بین و درون توموری^{۳۹} وسیع کارایی درمان کاهش می‌یابد (۴۲، ۴۳). مطالعه‌ای که به منظور بررسی اثر لینالول بر رشد سلول‌های گلیوما انجام شد، نشان داد لینالول زنده‌مانی سلولی را به صورت وابسته به غلظت و زمان، کاهش می‌دهد و موجب آپوپتوز می‌شود. لینالول باعث کاهش مصرف اکسیژن میتوکندری، افزایش بیان Bax و Bak، کاهش بیان Bcl-2 و Bcl-xl و افزایش فعالیت‌های کاسپاز ۳ و ۹ می‌شود. لینالول از طریق فعال‌سازی مسیر آپوپتوز میتوکندری، اثر پیش آپوپتوز قابل توجهی در سلول‌های گلیوبلاستوما نشان می‌دهد. نتایج نشان دهنده نقش اثر پیش آپوپتوز لینالول در اثرات ضد توموری بر گلیوما بود. همچنین نقش مهم رادیکال‌های آزاد اکسیژن را نیز در اثر پروآپوپتوز ناشی از لینالول در سلول‌های گلیوبلاستوما نشان داده است. این داده‌ها نشان می‌دهد که لینالول از طریق تنظیم مسیر سیگنالینگ SIRT3-ROS^{۴۰}، در سلول‌های گلیوما اثر مهاری دارد (۴۴).

۱-۷- روش اثر ضد میگرنی:

میگرن یک بیماری شایع و دردناک است که معمولاً با حملات مکرر، یک‌طرفه و ضربان‌دار، با شدت متوسط تا شدید همراه است. علت دقیق وقوع میگرن هنوز شناخته نشده است و نیاز به مطالعات بیشتری دارد (۴۵). مطالعه‌ای اثرات درمانی لینالول را روی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به میگرن ناشی از NTG^{۴۱} مورد بررسی قرار داد. نتایج این مطالعه نشان داد لینالول که ماده موثره اصلی ZSE-CO₂^{۴۲} است، با تأثیر بر بیان فاکتورهای وازوموتور و مسیر التهابی، اثر درمانی قطعی بر میگرن دارد. همچنین این مطالعه نشان داد دوز کم لینالول علائم میگرن را تشدید می‌کند، در حالی که دوز بالای لینالول می‌تواند علائم میگرن را تسکین دهد (۴۶). این یافته‌ها مبنای علمی برای

با کاهش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز اعمال می‌کند.

۱-۵- روش اثر ضد التهابی:

لینالول به طور بالقوه دارای فعالیت ضد التهابی است (۱۸). فعالیت ضد التهابی موضعی و فعالیت میکروگلیال در پاسخ به لینالول به حل رویدادهای ایسکمیک پاتولوژیک در هر دو مدل آزمایشگاهی و درون تنی نشان داده شده است. با توجه به مطالعات نشان داده شده است که در حیوانات ایسکمیک، لینالول داخل بینی موجب هموستاز پارانشیم مغز و کاهش حجم انفارکتوس شد و به بازیابی عملکرد عصبی و شناختی کمک کرد. علاوه بر این موجب تحریک میکروگلیای ضدالتهابی شد. میکروگلیاهای تحریک شده با لینالول با تغییر مورفولوژی خود از M1 و حفظ فنوتیپ ضدالتهابی، کاهش مارکرهای پیش التهابی IL-1 β و COX-2 و فاکتور رونویسی NF-kB و تنظیم جابجایی Nrf2 به رویدادهای اکسیتوتوکسیک پاسخ می‌دهند. همچنین، یک ماه پس از تجویز روزانه لینالول داخل بینی، موش‌های ایسکمیک عملکرد بازآموزی بهبود یافته‌ای را در آزمون ماز آبی موریس نشان دادند. در کشت‌های آستروسیت و میکروگلیال، لینالول التهاب را کاهش داد و تأثیر قوی بر سلول‌های میکروگلیال داشت و توزیع مجدد درون سلولی Nrf2 را تحت شرایط سمیت گلوتامات ایجاد کرد (۷). در مجموع، این یافته‌ها نشان‌دهنده بهبود حاد و مزمن پس از ایسکمی ناشی از پاف روزانه داخل بینی لینالول است که عمدتاً روی جمعیت‌های میکروگلیال با اثرات ضد التهابی عمل می‌کند. در مطالعه دیگری در همین راستا، لینالول به طور قابل توجهی تولید واسطه‌های التهابی TNF- α ^{۳۳}، IL-1 β و NO^{۳۴} و PGE₂^{۳۵} ناشی از LPS^{۳۶} را به صورت وابسته به دوز و از طریق فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ Nrf2/HO-1 مهار کرد. همچنین لینالول توانست فعال سازی NF-kB^{۳۷} ناشی از LPS را مهار کند. همچنین، نتایج نشان داد که اثر ضد التهابی لینالول از طریق انتقال سلولی با siRNA^{۳۸} Nrf2 کاهش یافته است که نشان دهنده این است که لینالول از طریق فعال سازی Nrf2 اثرات ضد التهابی خود را اعمال می‌کند. در نتیجه، این مطالعه نشان داد که لینالول با فعال سازی مسیر سیگنالینگ Nrf2، می‌تواند التهاب ناشی از LPS را در سلول‌های میکروگلیال BV2 (نوعی سلول میکروگلیال مشتق شده از موش C57/BL6) کاهش دهد (۳۷). ایزومر R لینالول در غلظت‌های بسیار کم، توانایی پیشگیری و بازیابی واکنش التهابی را نشان داده است. این ترکیب نشان دهنده راهی جدید برای تأثیرگذاری و بازیابی پارامترهای سلولی تغییر یافته به دلیل التهاب است (۳۸). بنابراین لینالول ممکن است یک فاکتور

³³ Tumor Necrosis Factor Alpha

³⁴ Nitric oxide

³⁵ Prostaglandin E2

³⁶ Lipopolysaccharides

³⁷ Nuclear Factor Kappa B (NF-kB)

³⁸ Small interfering RNA

³⁹ Inter- and intra-heterogeneity

⁴⁰ Sirtuin-3 mitochondrial superoxide dismutase/ Reactive oxygen species

⁴¹ Nitroglycerin

⁴² Zanthoxylum schinifolium

توسعه درمان موثر و ساده میگردانند.
۸-۱- روش اثر ضد دردی:

لینالول پاسخ‌های درد را از طریق تزریق زیر جلدی، داخل صفاقی، داخل نخاعی و خوراکی کاهش می‌دهد. در مطالعه‌ای لینالول به طور قابل توجهی آستانه درد را افزایش و رفتارهای درد را کاهش داد که این اثرات را از طریق ورودی حسی بویایی ایجاد می‌کند. همچنین این ترکیب، نورون‌های اورکسین هیپوتالاموس که یکی از واسطه‌های کلیدی برای پردازش درد است را فعال می‌کند. که نشان می‌دهد انتقال اورکسینرژیک^{۴۳} برای بی‌دردی ناشی از بوی لینالول ضروری است. به طور کلی، این داده‌ها رویکرد درمانی

بالقوه لینالول برای درمان درد را نشان می‌دهد (۴۷). در جدول ۱ خلاصه‌ای از اثرات محافظت کننده عصبی لینالول براساس نوع بیماری آورده شده است.
۱- روش اثرات ضد اضطرابی، ضد افسردگی و آرامبخشی لینالول

مطالعات متعددی در مورد اثرات ضد افسردگی لینالول انجام شده است و اثرات آرام بخشی این ماده نیز در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است (۴۹). در چندین مطالعه اثرات ضد افسردگی و ضد اضطرابی گزارش شده است (۲۴، ۳۵، ۵۰-۵۲) و پتانسیل بالایی به عنوان یک مکمل درمانی برای سندرم‌های افسردگی خفیف/متوسط دارد که این اثر را احتمالاً با مدولاسیون گیرنده NMDA و مهار اهداف سروتونرژیک مانند SERT

جدول ۱- خلاصه اثرات محافظت کننده عصبی لینالول

نوع بیماری	روش اثر محافظت کننده عصبی	دوز	نوع مطالعه	نتایج	منابع
آلزایمر	کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن درون سلولی و فعال سازی آنزیم پرو آپوپتوز کاسپاز-۳	۵۰ μg/mL	درون تنی	بهبود زنده مانی و کاهش ناهنجاری‌های مورفولوژیک هسته ای در سلول‌های تیمار شده با الیگومرهای Aβ1-42 به مدت ۲۴ ساعت	(۱۲)
	کاهش آپوپتوز ناشی از Aβ در دیسک‌های چشم و مغز لارو کاهش سطوح رادیکال‌های آزاد اکسیژن ناشی از Aβ، استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی	۵۰ و ۱۰۰ mg/kg	درون تنی	افزایش وابسته به دوز بقای مگس‌های مدل آلزایمر را در طی رشد کاهش تخریب عصبی در مغز مگس‌های مدل آلزایمر بالغ کاهش القای استرس اکسیداتیو و گلیوز با درمان Aβ1-42 در هیپوکامپ موش	(۱۳)
	سرکوبی کاسپاز-۳، کاسپاز-۹ و افزایش بیان HO-1، Nrf2 کاهش آپوپتوز و استرس اکسیداتیو با فعال سازی سیگنالینگ Nrf2/HO-1	۱۰۰ mg/kg	درون تنی	کاهش نقایص شناختی ناشی از Aβ معکوس سازی آسیب سلولی هیپوکامپ ناشی از Aβ1-40 در بررسی بافت‌شناسی، آپوپتوز، تغییرات شاخص‌های استرس اکسیداتیو (SOD، GPX ^{۴۴})، AChE ^{۴۵})	(۱۴)
	کاهش قابل توجه β-آمیلوئیدوز خارج سلولی، تائوپاتی، آستروگلیوز و میکروگلیوز در هیپوکامپ و آمیگدال کاهش قابل توجه نشانگرهای پیش التهابی p38 MAPK، IL-1β، COX2، NOS2	۲۵ mg/kg	درون تنی	بهبود یادگیری و حافظه فضایی رفتار ارزیابی خطر بیشتر در طول ماز به علاوه مرتفع معکوس سازی علائم هیستوپاتولوژیک در هیپوکامپ و آمیگدال موش‌های مدل آلزایمر 3xTg-AD بازیابی عملکردهای شناختی و عاطفی از طریق اثر ضد التهابی	(۱۵)
پارکینسون	جلوگیری از کاهش تیروزین هیدروکسیلاز و ناقل دوپامین معکوس سازی کاهش محتوای DA، DOPAC و HVA در جسم مخطط معکوس سازی محتوای نیتريت و لیپوپراکسیداسیون در تمام نواحی مغزی جلوگیری قابل توجه از کاهش بیانات TH و DAT در جسم مخطط سمت راست	۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg	درون تنی و برون حیاتی ^{۴۷}	بهبود قابل توجه تغییرات رفتاری گروه آسیب دیده با ۴-OHDA ^{۴۶} مدل موش‌های بزرگ آزمایشگاهی همی پارکینسونی اثر ضد افسردگی در بیماری پارکینسون کاهش استرس اکسیداتیو	(۱۹)
تشنج	مهار کانال‌های سدیمی و افزایش جریان پتاسیمی افزایش مدت پتانسیل عمل و افزایش غیرمستقیم جریان‌های پتاسیمی فعال شده با کلسیم	۰/۴ و ۰/۱ mM	درون تنی	سرکوب فعالیت خود به خودی و فعالیت صرعی ناشی از PTZ در غلظت‌های پایین‌تر	(۲۲)
	تعدیل گیرنده‌های NMDA گلوتمات	۰/۳ و ۰/۱ mM	درون تنی	تعامل مستقیم با مجموعه گیرنده NMDA در موش	(۲۳)
	اثر وابسته به دوز بر گیرنده NMDA گلوتمات	۰/۰۰۰۱، ۰/۰۰۱ و ۱۰۰ μM	درون تنی	توانایی لینالول برای اتصال ناقل سروتونین (SERT)	(۲۴)
	تعدیل بیان فعال‌سازی گلوتمات در vitro (تضاد رقابتی اتصال [3H]-L-گلوتمات) و in vivo (تشنج NMDA تاخیری و بازدارنده تشنج‌های QUIN)	۰/۳ و ۱ mM	آزمایشگاهی و درون تنی	تاخیر قابل توجه شروع تشنج‌های ناشی از NMDA مهار وابسته به دوز تشنج‌های ناشی از QUIN در مدل موش وابسته به گلوتمات	(۲۵)
	اثر مهار لینالول بر اتصال گلوتمات در قشر موش	۶/۵ mM	درون تنی	تأکید بر اثرات روان‌دارویی لینالول	(۲۶)

^{۴۳} Orexinergic
^{۴۴} Glutathione Peroxidase
^{۴۵} Acetylcholinesterase

^{۴۶} Hydroxydopamine-6
^{۴۷} Ex vivo

فعالیت آدنیلات سیکلاز	۳۱۰ و ۳۰۰ μM	درون تنی	مهار انحصاری تجمع cAMP تحریک شده توسط فورسکولین با ایزومر R لینالول و راسمیک لینالول حتی در زمان مسدودسازی گیرنده های آدنوزین با $^{48}\text{IBMX}$ (۲۸)
اثر مهارى قابل توجه لینالول (۸۴ درصد کاهش) بر انتقال پلاسمید pKM101	۱۰۰ mg/L	آزمایشگاهی و درون تنی	لینالول به عنوان فعال ترین بازدارنده انتقال پلاسمید توانایی لینالول در کاهش بیماری زایی با کاهش حدت و گسترش مقاومت در اشرشیاکلی (۲۹)
کاهش قابل توجه آزادسازی گلوتامات تحریک شده توسط پتاسیم و نیز کاهش جذب گلوتامات عدم دخالت در آزادسازی گلوتامات پایه	۰/۱، ۰/۳، ۱، ۳ mM	درون تنی	لینالول ممکن است با چندین عنصر مرتبط انتقال گلوتاماترژیک، از جمله آسیب رسانی به انتشار گلوتامات تحریک شده با K ₁ ، تداخل داشته باشد (۳۰)
مهار آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو را از طریق کاهش Bax/Bcl-2، کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹	۱۰۰ $\mu\text{g/mL}$	آزمایشگاهی	جلوگیری از سمیت تحریکی OGD در ایسکمی و خونرسانی مجدد با کاهش تولید بیش از حد پراکسیداسیون لیپید و آسیب اکسیداتیو DNA (۳۲)
محافظت از نورون ها و آستروسیت ها با کاهش انتشار ^{48}LDH و بازیابی سطح ATP کاهش آستروگلیوز، میکروگلیوز و مارکر COX-2 در CA1 هیپوکامپ (ناحیه ای در هیپوکامپ مغز Cornu Ammonis) معکوس سازی تجمع PUFA ^{۵۰} ها و پلاسمالوژن ها با اثر روی اکسیداسیون پراکسیزومال	۰/۱۰ $\mu\text{g/mg}$ و ۲۵ mg/kg	مدل موش ایسکمی گلوبال، درون تنی و برون حیاتی	بهبود عصبی سریع تر همراه با عملکرد حرکتی و شناختی بهتر کاهش تغییرات در نمایه های فسفولیپید مرکزی و محیطی در طولانی مدت افزایش هموستاز فسفولیپیدی مرتبط با بازیابی عملکرد مغز (۸)
مهار اثر سمیت عصبی تحت شرایط GSD	۱۶ $\mu\text{g/mL}$	آزمایشگاهی	افزایش قابل توجه زنده ماندن در سلول های PC12 فعالیت های محافظت کننده عصبی بهتر در ترکیب لینالول به همراه کورکومین (۳۶)
تحریک میکروگلیای ضد التهابی تغییر مورفولوژی میکروگلیاهای تحریک شده از M1 و حفظ فنوتیپ ضد التهابی، کاهش مارکرهای پیش التهابی COX-2 و IL-1 β و فاکتور رونویسی NF-kB و تنظیم جابجایی Nrf2 در موش های ایسکمی	۲۵ mg/kg	آزمایشگاهی و درون تنی	هموستاز پارانشیم مغز و کاهش حجم انفارکتوس و بهبود عملکرد عصبی و شناختی در مدل موش ایسکمی بهبود عملکرد بازیابی در آزمون ماز آبی مورس، یک ماه پس از تجویز روزانه لینالول داخل بینی کاهش التهاب و تأثیر قوی بر سلول های میکروگلیال در کشت های آستروسیت و میکروگلیال توزیع مجدد درون سلولی Nrf2 تحت شرایط سمیت گلوتامات در کشت های آستروسیت و میکروگلیال (۷)
اثر پیش آپوپتوز قابل توجه در سلول های گلیوبلاستوما از طریق فعال سازی مسیر آپوپتوز میتوکندری کاهش مصرف اکسیژن، افزایش بیان Bax و Bak، کاهش بیان Bcl-2 و Bcl-xl و افزایش فعالیت های کاسپاز ۳ و ۹ اثر مهارى از طریق تنظیم سیگنالینگ SIRT3-SOD2-ROS	۲۵-۱۰۰ μM	آزمایشگاهی	کاهش زنده ماندن سلولی به صورت وابسته به غلظت و زمان در سلول های گلیوبلاستوما ارتباط اثر پیش آپوپتوز لینالول در اثرات ضد توموری (۴۴)

⁴⁸ 3-isobutyl-methyl-xanthine

⁴⁹ Lactate Dehydrogenase(LDH)

⁵⁰ Polyunsaturated fatty acid

میگرن	کاهش سطوح سرمی اکسید نیتریک، اندوتلین-۱، پیتید مرتبط با ژن کلسی تونین، اینترلوکین- $\beta 1$ ، فاکتور هسته ای کاپا B p65، و بازدارنده کاپا B آلفا و افزایش سطح - δ هیدروکسی ترپتامین	۹۲/۵، ۴۶/۵ و ۱۸۵ mg/kg	درون تنی	تسکین علامت میگرن در دوز بالای لینالول در موش بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به میگرن NTG درمانی قطعی بر میگرن با تأثیر بر بیان فاکتورهای وازوموتور و مسیر التهابی	(۴۶)
بی خوابی	افزایش ترشح سروتونین و کاهش سطح کورتیزول	۳ و ۱۰/۲ $\mu\text{g/mL}$	درون تنی	بهبود حافظه فضایی، یادگیری و استرس در موش‌های محروم از خواب REM	(۴۸)
محرومیت گلوکز/اسرم	کاهش ROS، تولید کلسیم و سطوح پراکسیداسیون لیپیدی بهبود مورفولوژی، پتانسیل غشایی و تنفس میتوکندری و افزایش زنده ماندن سلول محافظت در برابر سمیت ناشی از NMDA در برش‌های هیپوکامپ	۱۰۰ μM	آزمایشگاهی و برون حیاتی	کاهش مرگ سلولی در هیپوکامپ و مدل‌های مختلف با حفظ و بازیابی عملکرد میتوکندری سلول‌های HT-22 تحریک شده با گلوتامات محافظت در برابر سمیت سلولی ناشی از محرومیت گلوکز/اسرم (GSD)	(۳۴)
استرس حرارتی	بهبود تحمل استرس حرارتی و افزایش بیان ژن‌های پایین دستی sod-3 و hsp-12.6 از طریق مسیر سیگنالینگ DAF-16	غلظت ۱ درصد	درون تنی	ایجاد رفتار دفع کننده پس از استرس حرارتی در نماتدها کاهش تجمع چربی	(۴)
درد	کاهش پاسخ‌های درد از طریق تزریق زیر جلدی، داخل صفاقی، داخل نخاعی و خوراکی ایجاد اثر از طریق ورودی حسی بویایی افزایش فعالیت نورون‌های اورکسین هیپوتالاموس	غلظت ۰.۱ و ۱۰ درصد	آزمایشگاهی و برون حیاتی	افزایش قابل توجه آستانه درد و کاهش رفتارهای درد ضرورت انتقال اورکسین‌ریک برای بی‌دردی ناشی از رایحه لینالول	(۴۷)
التهاب	مهار واسطه‌های التهابی PGE2 و NO ، $\text{IL-1}\beta$ ، $\text{TNF-}\alpha$ ناشی از LPS به صورت وابسته به دوز، از طریق فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ Nrf2/HO-1 مهار فعال سازی NF- κB ناشی از LPS	۲۲۴، ۱۶۲ و ۶۴۸ μM	آزمایشگاهی	کاهش التهاب ناشی از LPS با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ Nrf2 در سلول‌های میکروگلیا BV2 کاهش دهد	(۳۷)

محمدرحیم

انجام می‌دهد (۲۴، ۵۳). رایحه درمانی به طور گسترده در درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی مانند افسردگی و اضطراب استفاده می‌شود، با این حال، انتشار سریع و کنترل نشده عطر، اثرات رایحه درمانی را ضعیف می‌کند. در مطالعه‌ای نانو ذرات مبتنی بر پلیمر Zwitterionic کپسوله شده با لینالول برای بهبود تنظیم سیستم عصبی مرکزی تهیه شد و نتایج نشان داد که لینالول از طریق افزایش سطوح دوپامین (ایجاد نشاط و توجه متمرکز)، استیل کولین (حفظ هشیاری و انتقال دهنده کلیدی یادگیری و حافظه) و گابا (ضد اضطراب) در مغز موش‌ها پس از درمان موجب کاهش استرس می‌شود. همچنین لینالول کپسوله شده کاتیونی با PHMA5-PCB20 به دلیل ویژگی‌های آزادسازی پایدارتر و کنترل شده‌تر این انتقال دهنده‌ها، بهترین اثر تنش زدایی را داشت (۵۴). در مطالعه دیگری در همین راستا نشان داد لینالول کپسوله شده با C18-PDL چسبیده به ابریشم بهترین اثرات فشار زدایی و ضد اضطرابی دارد. علاوه بر این، می‌تواند به طور قابل توجهی ترشح دوپامین، استیل کولین و گابا را در مغز موش افزایش دهد (۵۵). همچنین اثرات آرام بخشی لینالول نیز در بررسی‌های مختلف نشان داده شده است (۹، ۲۸، ۵۰، ۵۱، ۵۶، ۵۷) که احتمالاً این اثر را از طریق افزایش فعالیت پاراسمپاتیک و اتصال به گیرنده گابا A اعمال می‌کند (۵۱، ۵۸). در مطالعه‌ای گزارش شد که لینالول اثرات آرام بخشی خود را در موش‌هایی که خواب القا شده با TS^{۵۱} دارند به صورت وابسته به دوز اعمال می‌کند و با زیرواحدهای GABAA $\beta 1$ ، GABAA $\alpha 3$ ، GABAA $\gamma 2$ پیوند بهتری نسبت به سایرین نشان می‌دهد (۹). در بررسی دیگری نشان داده شد که لینالول می‌تواند بیان

PKA^{۵۲} و PERK^{۵۳} را در سلول SH-SY5Y مهار کند (۵۰). همچنین نشان داده شد که فعالیت آدنیلات سیکلازی ایزومر R و راسمیک لینالول در اثرات آرام بخشی آن نقش دارد (۲۸). همچنین در بررسی‌ای، ترکیب لینالول ۵۰ mg/kg و کورستین ۵۰ mg/kg و/یا دیازام ۵۰ mg/kg با افزایش دوره تأخیر و کاهش زمان خواب در حیوانات همراه بود. لینالول در در تمام دوزها، یک دوره تأخیر کمتر اما مدت خواب بیشتری از گروه‌های کورستین را نشان داد و نیز در تمام دوزها اثرات آرام بخشی بهتری نسبت به گروه‌های کورستین اعمال کرد (۹). علاوه بر این اثرات ضد اضطرابی لینالول استنشاقی نیز در چندین مطالعه نشان داده شده است (۴۸، ۵۹، ۶۰). اکسید لینالول استنشاقی در دو مدل حیوانی بدون ایجاد نقص حرکتی خواص ضد اضطرابی نشان داده است. این نتایج نشان می‌دهد که استنشاق اکسید لینالول ممکن است ابزار مفیدی برای مقابله با اضطراب باشد (۵۹). در بررسی‌ای نشان داده شد که استنشاق ایزومرهای R و S لینالول، بیان ژن‌های مربوط به انتقال سیناپسی را تغییر می‌دهد، به این صورت که موجب تنظیم مثبت نوروپپتیدهای ضد اضطرابی یعنی اکسی سوسین و نوروپپتید Y و چندین مولکول MHC کلاس I^{۵۵}، که برای رشد عصبی و انعطاف پذیری ضروری است، می‌شود. در این مطالعه، گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات (Grm2 و Grm4) و ناقل گلوتامات وزیکولی (Slc17a6) به طور معکوس با استرس و ایزومرهای R و S لینالول تنظیم مثبت و منفی شدند. Grm2 (mGluR2)^{۵۶} و Grm4 (mGluR4) در کاهش انتقال پیش سیناپسی در سیناپس‌های گلوتاماترژیک نقش دارند (۶۰). در نتیجه می‌توان گفت استنشاق این ماده توانایی کاهش پاسخ به استرس در سیستم عصبی

^{۵۱} Thiopental sodium(TS)-induced sleeping mice

^{۵۲} Gamma-Aminobutyric Acid A

^{۵۳} Protein kinase A

^{۵۴} Protein Kinase RNA-Like ER Kinase

^{۵۵} Histocompatibility complex (MHC) class I

^{۵۶} Metabotropic Glutamate Receptor

ضد افسردگی و ضد استرس را ایجاد می‌کند. روش این اثرات در جدول ۲ خلاصه شده است. نحوه اثر لینالول بر مغز نیز در تصویر شماتیک ۱ نشان داده شده است.

۲- دیگر اثرات لینالول بر سیستم عصبی مرکزی

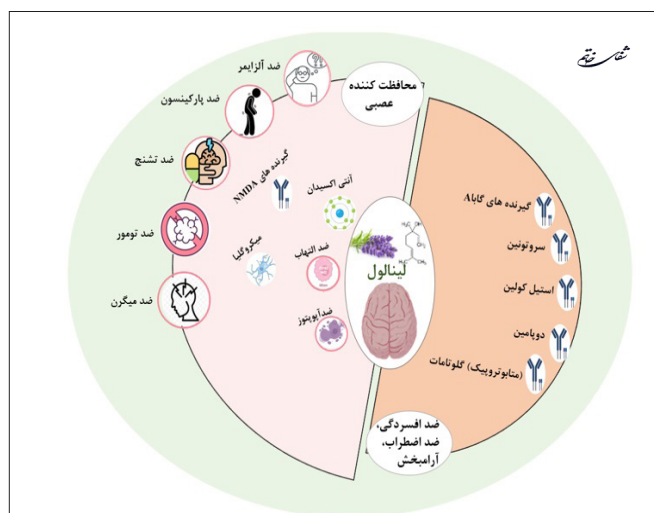
لینالول می‌تواند باعث افزایش ترشح دوپامین شود. در مطالعه‌ای نشان داده شد که در مقایسه با سطوح پایه، ۲/۵ میلی گرم لینالول، ترشح دوپامین را از برش‌های جسم مخطط ۳ برابر افزایش داد. و نیز افزایش ۴ برابری در ترشح دوپامین ناشی از تجویز ۲/۵ میلی گرم ۱-فنیل-۳-پنتانول را موجب شد، در حالی که نصف دوز این ترکیب باعث افزایش ۲/۵ برابری شد. تجویز ۲/۵ میلی گرم ۱-فنیل-۳-پنتانول، موجب افزایش بیش از ۲ برابری شد. این داده‌ها نشان می‌دهد که جسم مخطط به لینالول حساس است و اثرات آزادسازی متفاوتی با ساختارهای متفاوت ایجاد می‌کند. این اعمال ممکن است بر سایر انتقال دهنده‌های عصبی و بر عملکرد مغز تأثیر بگذارد (۶۴). نشان داده شده است که محرومیت از خواب REM^{۵۷}، به طور قابل توجهی حافظه کوتاه مدت و LTP^{۵۸}، که یکی از اساسی‌ترین روش‌های درگیر در شکل‌گیری و تثبیت حافظه است، و نیز بیان BDNF^{۵۹}

مرکزی را دارد. اما در گزارشی دیگر نشان داده شد که لینالول فعالیت حرکتی را بدون اثر ضد اضطراب کاهش داده و تعامل اجتماعی را به طور قابل توجهی افزایش داد، اما هیچ تأثیری بر اضطراب ناشی از استرس نشان نداد (۵۱). در مطالعه دیگری گزارش شد که ایزومر S لینالول مقدار سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین آزاد شده از قشر پیشانی مغز موش و هیپوکامپ را کاهش و سطح دوپامین را در جسم مخطط افزایش داد و هیچ عارضه جانبی مؤثر بر فعالیت حرکتی از جمله خواب آلودگی و حرکت غیر ارادی غیرمعمول، مشاهده نشد. این مطالعه نشان دهنده پاسخ‌های ضد اضطراب مؤثر و کارآمد لینالول است و نیز نشان می‌دهد که لینالول دارای خواص ضد اضطراب بدون هیچ گونه عوارض جانبی است و بنابراین از استفاده بالقوه آنها در درمان اختلالات اضطرابی پشتیبانی می‌کند (۶۱). علاوه بر این مشخص شده است که رایحه درمانی لینالول، موجب کاهش رفتار پر خاشگرانه می‌شود و حالات خلقی منفی را کاهش می‌دهد و حتی زمانی که عطر برای مدت کوتاهی ارائه می‌شود، موجب بهبود خلق و خو در مقیاس‌های تنش-اضطراب و عصبانیت-پرخاشگری می‌شود (۵۸، ۶۲، ۶۳). در مجموع لینالول با اثر روی گیرنده‌های گابا، سروتونین، استیل کولین، دوپامین و (متابوتروپیک) گلوتامات اثرات

جدول ۲- روش اثرات ضد افسردگی، ضد استرس و ضد اضطرابی لینالول

منبع	روش اثرات ضد افسردگی، ضد استرس و ضد اضطرابی
(۵۴)	افزایش سطوح دوپامین، استیل کولین و گابا در مغز موش‌ها
(۲۴)	مهار اهداف سروتونرژیک مانند SERT و مدولاسیون گیرنده NMDA
(۵۸، ۵۱)	افزایش فعالیت پاراسمپاتیک و اتصال به گیرنده گابا A
(۶۰)	تنظیم مثبت نوروپپتیدهای ضد اضطرابی و مولکول MHC کلاس I
(۶۰)	کاهش پاسخ به استرس در CNS و افزایش تعامل اجتماعی
(۵۱)	کاهش فعالیت حرکتی بدون اثر ضد اضطرابی و افزایش تعامل اجتماعی
(۶۳، ۶۲، ۵۸)	افزایش رفتار آرامش بخش و بهبود خلق و خو
(۶۰)	گیرنده های گابا، سروتونین، استیل کولین، دوپامین و گلوتامات
(۶۱)	کاهش سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین از قشر پیشانی و هیپوکامپ و افزایش دوپامین در جسم مخطط

تصویر ۱- تصویر شماتیک روش های اصلی اثرات مختلف لینالول روی مغز. لینالول از طریق فعالیت های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آپوپتوزی و اثر روی گیرنده های NMDA گلوتامات اثرات محافظت کننده عصبی خود را اعمال می کند. همچنین از طریق اثر روی گیرنده های گابا A، سروتونین، استیل کولین، دوپامین و متابوتروپیک گلوتامات اثرات ضد افسردگی، ضد اضطرابی و آرامبخشی خود را ایجاد می کند



⁵⁷ Rapid eye movement (REM)

⁵⁸ Long-term potentiation (LTP)

⁵⁹ Brain derived neurotrophic factor(BDNF)

گیرنده بویایی سرکوب کرد. در مجموع نتایج نشان داد که لینالول به طور غیر انتخابی جریان‌های درجه‌دار ولتاژی در نورون‌های حسی نیوت^{۶۱} و سلول‌های پورکنز مخچه موش را سرکوب می‌کند (۷۰). این اثرات به طور خلاصه در جدول ۳ آورده شده است.

نتیجه‌گیری

لینالول یک ترکیب چند منظوره است که اثرات زیادی از جمله آنتی اکسیدان، ضد اضطراب، ضد افسردگی، تقویت کننده حافظه و یادگیری، محافظت کننده عصبی، آرام بخش - خواب‌آور، ضد درد و ضد تشنج دارد. علاوه بر این، این ترکیب دارای خصوصیات دارویی ویژه‌ای است که شامل فعالیت‌های ضد اضطراب، آرام‌بخش، ضد تومور، ضد تشنج و ضد آلزایمر می‌شود. لینالول اغلب اثرات محافظت کننده عصبی خود را از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی آنزیم پرو آپوپتوز کاسپاز و فعالیت التهابی اعمال می‌کند، بنابراین می‌تواند به عنوان یک گزینه پیشگیری از آلزایمر در مطالعات پیش بالینی مورد استفاده قرار گیرد. همچنین اثر پیش آپوپتوز لینالول در اثرات ضد توموری بر گلیوما نیز نقش دارد. همچنین، با تأثیر بر ترشح سروتونین و کاهش کورتیزول، نقش مهمی در حافظه و یادگیری ایفا می‌کند. از طرفی، با فعال‌سازی میکروگلیا، فعالیت ضد التهابی خود را در بهبودی پس از ایسکمی نشان می‌دهد. بیشترین تأثیر خود را از طریق اثر بر گیرنده‌های NMDA گلوتمات در اعمال فعالیت ضد تشنجی اعمال می‌کند. از طرف دیگر اثرات درمانی لینالول بر میگرین نیز با تأثیر بر فاکتورهای وازوموتور و مسیر التهابی، قطعی و موثر است. این ترکیب همچنین از طریق اثر بر گیرنده‌های گابا، سروتونین، استیل کولین، دوپامین و گلوتمات (متابوتروپیک) نقش مهمی در اثرات ضد افسردگی و ضد استرس ایفا می‌کند. با توجه به اینکه تحقیقات زیادی اثرات مثبت لینالول را بر عملکرد سیستم عصبی مرکزی نشان داده است، با این حال این ترکیب نیازمند بررسی‌های بیشتر برای تعیین دقیق روش‌های عملکردی این ترکیب در مغز و اثرات طولانی مدت آن است.

هیپوکامپ را مختل می‌کند (۶۵، ۶۶). گزارش شده است که لینالول نقش اصلی در درمان بی‌خوابی ایفا می‌کند (۶۷). همچنین لینالول می‌تواند نقص حافظه و اختلالات رفتاری ناشی از محرومیت از خواب REM را بهبود بخشد و احتمالاً این کار را از طریق افزایش سطح سروتونین انجام می‌دهد. در مطالعه‌ای لینالول به طور قابل توجهی نقص حافظه فضایی و یادگیری و فعالیت استرس مشاهده شده در حیوانات محروم از خواب را بهبود بخشید. علاوه بر این، لینالول باعث ترشح سروتونین و کاهش کورتیزول شد. بر این اساس، این امکان وجود دارد که لینالول افزایش گذرای LTP ناشی از محرومیت از خواب REM را کاهش دهد، که ممکن است مسیرهای سروتونرژیک را تعدیل کرده و در نتیجه باعث بهبود تغییر رفتار و تثبیت حافظه شود (۴۸). علاوه بر این، لینالول پاسخ به فرمون نورون‌های گیرنده بویایی را کاهش می‌دهد و بر جهت‌گیری رفتاری نیز اثر می‌گذارد و باعث تشدید پاسخ نورون‌های گیرنده بویایی می‌شود. همچنین منجر به کاهش حداکثر سرعت شلیک نورون‌های گیرنده بویایی در پاسخ به پالس‌های فرمونی می‌شود (۶۸). در مطالعه دیگری مشاهده شد که درمان با لینالول جذب و بازیابی CPP^{۶۰} ناشی از اتانول را کاهش و از بین رفتن آن را در موش‌ها تسریع کرد که احتمالاً این اثر را از طریق آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA انجام می‌دهد. اکتساب و بازسازی CPP الکلی به طور قابل توجهی توسط اکامپروسات کاهش یافت، که همچنین خاموشی را تسریع کرد. اتانول به تنهایی و ترکیب با لینالول یا اکامپروسات فعالیت حرکتی را تغییر نداد (۶۹). نتایج این مطالعه نشان داد که لینالول ممکن است اثرات دارویی برای درمان اعتیاد به الکل داشته باشد. اما برای بررسی کامل فواید و اثرات نامطلوب احتمالی لینالول بر اعتیاد به الکل، تحقیقات بیشتری لازم است. در مطالعه‌ای که از پچ کلمپ تمام سلولی و تکنیک‌های تصویربرداری Ca^{2+} استفاده کردند، نشان دادند که لینالول جریان‌های درجه دار ولتاژی را نه تنها در سلول‌های افقی ($I_{Ca,L}$ ، I_A ، I_K و $I_{K,A}$) و سلول‌های گانگلیونی شبکه ($I_{Ca,L}$ ، $I_{Ca,T}$ ، I_K و $I_{K,A}$)، بلکه در سلول‌های پورکنز سرکوب کرد. همچنین لینالول جریان‌های Ca^{2+} را در سلول‌های

جدول ۳- خلاصه اثرات دیگر لینالول

منبع	دیگر اثرات لینالول
(۶۴)	افزایش ترشح دوپامین - این اثر را از برش‌های جسم مخطط به نسبت ۲ برابر افزایش می‌دهد.
(۶۸)	پاسخ به فرمون نورون‌های گیرنده بویایی را کاهش داده و باعث تشدید پاسخ نورون‌ها می‌شود.
(۷۰)	به طور غیرانتخابی جریان‌های درجه دار ولتاژی را در نورون‌های حسی نیوت و سلول‌های پورکنز مخچه موش سرکوب کند.
(۶۹)	احتمالاً از طریق آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA می‌تواند باعث کاهش جذب و بازیابی CPP ناشی از اتانول شود و خاموشی آن را تسریع کند. لذا این ترکیب ممکن است اثرات دارویی برای درمان اعتیاد به الکل داشته باشد.

شماره ۳

^{۶۰} Conditioned place preference (CPP)

^{۶۱} Newton

منابع

1. Souto-Maior FN, Fonsêca DVd, Salgado PRR, Monte LdO, de Sousa DP, de Almeida RN. Antinociceptive and anticonvulsant effects of the monoterpene linalool oxide. *Pharmaceutical biology*. 2017;55(1):63-7.
2. de Sousa DP, Nóbrega FF, Santos CC, de Almeida RN. Anticonvulsant activity of the linalool enantiomers and racemate: investigation of chiral influence. *Natural Product Communications*. 2010;5(12):1934578X1000501201.
3. Ferraz CA, Leferink NG, Kosov I, Scrutton NS. Isopentenol utilization pathway for the production of linalool in *Escherichia coli* using an improved bacterial linalool/nerolidol synthase. *ChemBioChem*. 2021;22(13):2325-34.
4. Hirano N, Sakamoto K. Linalool odor stimulation improves heat stress tolerance and decreases fat accumulation in nematodes. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2019;83(1):148-54.
5. Mohamed ME, Abduldaum YS, Younis NS. Ameliorative effect of linalool in cisplatin-induced nephrotoxicity: the role of HMGB1/TLR4/NF- κ B and Nrf2/HO1 pathways. *Biomolecules*. 2020;10(11):1488.
6. Aprotosoiaie AC, Hâncianu M, Costache II, Miron A. Linalool: a review on a key odorant molecule with valuable biological properties. *Flavour and fragrance journal*. 2014;29(4):193-219.
7. Barrera-Sandoval AM, Osorio E, Cardona-Gómez GP. Microglial-targeting induced by intranasal linalool during neurological protection postischemia. *European Journal of Pharmacology*. 2019;857:172420.
8. Sabogal-Guáqueta AM, Posada-Duque R, Cortes NC, Arias-Londoño JD, Cardona-Gómez GP. Changes in the hippocampal and peripheral phospholipid profiles are associated with neurodegeneration hallmarks in a long-term global cerebral ischemia model: Attenuation by Linalool. *Neuropharmacology*. 2018;135:555-71.
9. Bappi MH, Prottay AAS, Kamli H, Sonia FA, Mia MN, Akbor MS, et al. Quercetin antagonizes the sedative effects of linalool, possibly through the GABAergic interaction pathway. *Molecules*. 2023;28(14):5616.
10. Ghadiri T, Azarfarin M, Namvar G, Samnia Z. Underlying Mechanisms of Neuroprotective Actions of Klotho Against Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024;12(1):1-17.
11. Soltani Zangbar H, Ghadiri T, Seyedi Vafae M, Ebrahimi Kalan A, Fallahi S, Ghorbani M, et al. Theta oscillations through hippocampal/prefrontal pathway: importance in cognitive performances. *Brain connectivity*. 2020;10(4):157-69.
12. Caputo L, Piccialli I, Ciccone R, de Caprariis P, Massa A, De Feo V, et al. Lavender and coriander essential oils and their main component linalool exert a protective effect against amyloid- β neurotoxicity. *Phytotherapy research*. 2021;35(1):486-93.
13. Yuan C, Shin M, Park Y, Choi B, Jang S, Lim C, et al. Linalool alleviates $\text{A}\beta_{42}$ -induced neurodegeneration via suppressing ros production and inflammation in fly and rat models of alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021.
14. Xu P, Wang K, Lu C, Dong L, Gao L, Yan M, et al. Protective effects of linalool against amyloid beta-induced cognitive deficits and damages in mice. *Life Sciences*. 2017;174:21-7.
15. Sabogal-Guáqueta AM, Osorio E, Cardona-Gómez GP. Linalool reverses neuropathological and behavioral impairments in old triple transgenic Alzheimer's mice. *Neuropharmacology*. 2016;102:111-20.
16. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Shirian S. An Investigation into the Effects of Water-and Fat-Soluble Vitamins in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023;11(3):95-109.
17. MODARRES MSM, Ghaemi A, GHADIRI T, MOHAMMAD SS. Application of patient-specific induced Pluripotent Stem cells produced by somatic cells reprogramming for treatment of neurodegenerative diseases. 2013.
18. Mączka W, Duda-Madej A, Grabarczyk M, Wińska K. Natural compounds in the battle against microorganisms—linalool. *Molecules*. 2022;27(20):6928.
19. de Lucena JD, Gadelha-Filho CVJ, da Costa RO, de Araújo DP, Lima FAV, Neves KRT, et al. L-linalool exerts a neuroprotective action on hemiparkinsonian rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2020;393:1077-88.
20. Asadi A, Abdolmaleki A. New Drugs and their Mechanism in the Treatment of Epilepsy. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2022;10(2):104-10.
21. Azanchi T, Shafaroodi H, Asgarpanah J. Anticonvulsant activity of Citrus aurantium blossom essential oil (neroli): involvement of the GABAergic system. *Natural product communications*. 2014;9(11):1615-8.
22. Vatanparast J, Bazleh S, Janahmadi M. The effects of linalool on the excitability of central neurons of snail *Caucasotachea atrolabiata*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2017;192:33-9.
23. Silva Brum L, Elisabetsky E, Souza D. Effects of linalool on [3H] MK801 and [3H]

muscimol binding in mouse cortical membranes. *Phytotherapy Research*. 2001;15(5):422-5.

24. López V, Nielsen B, Solas M, Ramírez MJ, Jäger AK. Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:280.

25. Elisabetsky E, Brum LS, Souza D. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine*. 1999;6(2):107-13.

26. Elisabetsky E, Marschner J, Onofre Souza D. Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochemical research*. 1995;20:461-5.

27. Hosseini-Zare MS, Salehi F, Seyedi SY, Azami K, Ghadiri T, Mobasser M, et al. Effects of pentoxifylline and H-89 on epileptogenic activity of bucladesine in pentylenetetrazol-treated mice. *European journal of pharmacology*. 2011;670(2-3):464-70.

28. Sampaio LdFS, Maia JGS, de Parijós AM, de Souza RZ, Barata LES. Linalool from rosewood (*Aniba rosaeodora* Ducke) oil inhibits adenylate cyclase in the retina, contributing to understanding its biological activity. *Phytotherapy Research*. 2012;26(1):73-7.

29. Skalicka-Woźniak K, Walasek M, Aljarba TM, Stapleton P, Gibbons S, Xiao J, et al. The anticonvulsant and anti-plasmid conjugation potential of *Thymus vulgaris* chemistry: An in vivo murine and in vitro study. *Food and chemical toxicology*. 2018;120:472-8.

30. Silva Brum L, Emanuelli T, Souza D, Elisabetsky E. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochemical Research*. 2001;26:191-4.

31. Nuzzo D, Scordino M, Scurria A, Giardina C, Giordano F, Meneguzzo F, et al. Protective, antioxidant and antiproliferative activity of grapefruit intepropectin on SH-SY5Y cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9368.

32. Hosseini A, Pourheidar E, Rajabian A, Asadpour E, Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Linalool attenuated ischemic injury in PC12 cells through inhibition of caspase-3 and caspase-9 during apoptosis. *Food Science & Nutrition*. 2023;11(1):249-60.

33. Farhadi Maghadam B. Neuroprotective Effect of Alpha-Pinene on Focal Cerebral Ischemia in Rats. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2022;10(3):37-47.

34. Sabogal-Guáqueta AM, Hobbie F, Keerthi A, Oun A, Kortholt A, Boddeke E, et al. Linalool attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction mediated by glutamate and NMDA toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;118:109295.

35. Coelho V, Mazzardo-Martins L, Martins DF, Santos ARS, da Silva Brum LF, Picada JN, et al. Neurobehavioral and genotoxic evaluation of (-)-linalool in mice. *Journal of natural medicines*. 2013;67:876-80.

36. Alinejad B, Ghorbani A, Sadeghnia HR. Effects of combinations of curcumin, linalool, rutin, safranal, and thymoquinone on glucose/serum deprivation-induced cell death. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2013;3(4):321.

37. Li Y, Lv O, Zhou F, Li Q, Wu Z, Zheng Y. Linalool inhibits LPS-induced inflammation in BV2 microglia cells by activating Nrf2. *Neurochemical research*. 2015;40:1520-5.

38. Hansson E, Werner T, Björklund U, Skiöldebrand E. Therapeutic innovation: inflammatory-reactive astrocytes as targets of inflammation. *IBRO reports*. 2016;1:1-9.

39. Han HD, Cho Y-J, Cho SK, Byeon Y, Jeon HN, Kim H-S, et al. Linalool-incorporated nanoparticles as a novel anticancer agent for epithelial ovarian carcinoma. *Molecular cancer therapeutics*. 2016;15(4):618-27.

40. Machado TQ, Da Fonseca AC, Duarte A, Robbs BK, De Sousa DP. A narrative review of the antitumor activity of monoterpenes from essential oils: An update. *BioMed Research International*. 2022;2022.

41. Jana S, Patra K, Sarkar S, Jana J, Mukherjee G, Bhattacharjee S, et al. Antitumorigenic potential of linalool is accompanied by modulation of oxidative stress: an in vivo study in sarcoma-180 solid tumor model. *Nutrition and cancer*. 2014;66(5):835-48.

42. Karami Fath M, Karimfar N, Fazlollahpour Naghibi A, Shafa S, Ghasemi Shiran M, Ataei M, et al. Revisiting characteristics of oncogenic extrachromosomal DNA as mobile enhancers on neuroblastoma and glioma cancers. *Cancer Cell International*. 2022;22(1):200.

43. Heydarian S. Drug Nanocarriers as a Potential Therapeutic Strategy in Glioblastoma Multiforme. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023;11(3):110-26.

44. Cheng Y, Dai C, Zhang J. SIRT3-SOD2-ROS pathway is involved in linalool-induced glioma cell apoptotic death. *Acta Biochimica Polonica*. 2017;64(2):343-50.

45. Nematgorgani S, Gholi Z, Jahromi SR, Togha M, Karimzadeh F. The effect of vitamins b on improving the symptoms of migraine: An overview. *Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2020;8(2):119-29.

46. Yuan R, Shi Y, Zhang J, Hu Q, Wei X, Luo C, et al. Study on the chemical constituents and anti-migraine activity of supercritical CO₂ extracts of *Zanthoxylum schinifolium*. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:744035.

47. Tashiro S, Yamaguchi R, Ishikawa S, Sakurai

- T, Kajiya K, Kanmura Y, et al. Odour-induced analgesia mediated by hypothalamic orexin neurons in mice. *Scientific reports*. 2016;6(1):37129.
48. Lee BK, Jung AN, Jung Y-S. Linalool ameliorates memory loss and behavioral impairment induced by REM-sleep deprivation through the serotonergic pathway. *Biomolecules & Therapeutics*. 2018;26(4):368.
49. Dos Santos ÉRQ, Maia JGS, Fontes-Júnior EA, Maia CdSF. Linalool as a therapeutic and medicinal tool in depression treatment: A review. *Current Neuropharmacology*. 2022;20(6):1073.
50. Guzmán-Gutiérrez S, Gómez-Cansino R, García-Zebadúa J, Jiménez-Pérez N, Reyes-Chilpa R. Antidepressant activity of *Litsea glaucescens* essential oil: Identification of β -pinene and linalool as active principles. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;143(2):673-9.
51. Caputo L, Reguilon MD, Miñarro J, De Feo V, Rodriguez-Arias M. *Lavandula angustifolia* essential oil and linalool counteract social aversion induced by social defeat. *Molecules*. 2018;23(10):2694.
52. Guzmán-Gutiérrez SL, Bonilla-Jaime H, Gómez-Cansino R, Reyes-Chilpa R. Linalool and β -pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway. *Life sciences*. 2015;128:24-9.
53. Chang H-T, Chang M-L, Chen Y-T, Chang S-T, Hsu F-L, Wu C-C, et al. Evaluation of motor coordination and antidepressant activities of *Cinnamomum osmophloeum* ct. linalool leaf oil in rodent model. *Molecules*. 2021;26(10):3037.
54. Lu Z, Zhang T, Wang X, Wang J, Shen J, Xiao Z, et al. Zwitterionic polymer-based nanoparticles encapsulated with linalool for regulating central nervous system. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2019;6(1):442-9.
55. Wang X, Lu Z, Shen J, Niu Y, Xiao Z, Chen L, et al. Nano-fragrance with pH-sensitive release property for improvement of central nervous system. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2020;16(2):193-200.
56. Deng L, Shi AM, Wang Q. Sedative-hypnotic and anxiolytic effects and the mechanism of action of aqueous extracts of peanut stems and leaves in mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2018;98(13):4885-94.
57. Zu X, Zhang Z, Xiong G, Liao T, Qiao Y, Li Y, et al. Sedative effects of *Arachis hypogaea* L. stem and leaf extracts on sleep-deprived rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(2):601-5.
58. Linck VdM, da Silva AL, Figueiró M, Caramao EB, Moreno PRH, Elisabetsky E. Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine*. 2010;17(8-9):679-83.
59. Souto-Maior FN, de Carvalho FL, de Moraes LCSL, Netto SM, de Sousa DP, de Almeida RN. Anxiolytic-like effects of inhaled linalool oxide in experimental mouse anxiety models. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011;100(2):259-63.
60. Yoshida K, Yamamoto N, Fujiwara S, Kamei A, Abe K, Nakamura A. Inhalation of a racemic mixture (R, S)-linalool by rats experiencing restraint stress alters neuropeptide and MHC class I gene expression in the hypothalamus. *Neuroscience Letters*. 2017;653:314-9.
61. Cheng B-H, Sheen L-Y, Chang S-T. Evaluation of anxiolytic potency of essential oil and S-(+)-linalool from *Cinnamomum osmophloeum* ct. linalool leaves in mice. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2015;5(1):27-34.
62. Igarashi T. Physical and psychologic effects of aromatherapy inhalation on pregnant women: a randomized controlled trial. *The journal of alternative and complementary medicine*. 2013;19(10):805-10.
63. Kitajima M, Miura M, Nanashima N, Tomisawa T, Takamagi S, Fujioka M, et al. Psychological and Antibacterial Effects of Footbath Using the *Lindera umbellata* Essential Oil. *Molecules*. 2021;26(17):5128.
64. Okuyama S, Sawasaki E, Yokogoshi H. Conductor compounds of phenylpentane in *Mycleptodonoides aitchisonii* mycelium enhance the release of dopamine from rat brain striatum slices. *Nutritional neuroscience*. 2004;7(2):107-11.
65. Ghadiri T, Modarres Mousavi M, Alipour F, Mohammad Sadeghi S. Cellular and Molecular Pathways of Learning and memory. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2014;2(2):81-8.
66. Hajali V, Sheibani V, Ghazvini H, Ghadiri T, Valizadeh T, Saadati H, et al. Effect of castration on the susceptibility of male rats to the sleep deprivation-induced impairment of behavioral and synaptic plasticity. *Neurobiology of learning and memory*. 2015;123:140-8.
67. Zhong Y, Zheng Q, Hu P, Huang X, Yang M, Ren G, et al. Sedative and hypnotic effects of compound Anshen essential oil inhalation for insomnia. *BMC complementary and alternative medicine*. 2019;19:1-11.
68. Rouyar A, Party V, Prešern J, Blejec A, Renou M. A general odorant background affects the coding of pheromone stimulus intermittency in specialist olfactory receptor neurones. *PLoS One*. 2011;6(10):e26443.
69. Yunusoğlu O. Rewarding effect of ethanol-induced conditioned place preference in mice: Effect of the monoterpene linalool. *Alcohol*. 2022;98:55-63.
70. Narusuye K, Kawai F, Matsuzaki K, Miyachi E. Linalool suppresses voltage-gated currents in sensory neurons and cerebellar Purkinje cells. *Journal of neural transmission*. 2005;112:193-203.