

Lamiaceae: una revisión sobre sus efectos neurofarmacológicos y su presencia en Cuba

Roxana de la Caridad Sierra-Pérez, Víctor Luis González-Canavaciolo, David Marrero-Delange y Eduardo Antonio Rodríguez-Leyes.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ave 198 e/ 19 y 21, Reparto Atabey, Playa, Apartado Postal 6414. La Habana, Cuba. roxana.sierra@cnic.edu.cu.

Recibido: 30 de mayo de 2012.

Aceptado: 5 de noviembre de 2012.

Palabras clave: Lamiaceae, Sistema Nervioso Central, polifenoles, Cuba.

Key words: Central Nervous System, polyphenols.

RESUMEN. Desde tiempos remotos las Lamiaceae han sido utilizadas en el tratamiento de diferentes enfermedades, incluidas aquellas relacionadas con el sistema nervioso central. Consecuentemente, se han realizado exhaustivas investigaciones sobre los efectos neurofarmacológicos de varias especies de esta familia. Entre estas, las más estudiadas pertenecen a los géneros *Origanum*, *Ocimum*, *Mentha*, *Salvia*, *Scutellaria*, *Plectranthus* y *Melissa*. Este trabajo pretende ofrecer resumidamente los principales usos etnomédicos y los efectos neurofarmacológicos demostrados de la familia Lamiaceae, así como brindar una mirada sobre la presencia de estas plantas en Cuba. En este sentido, se han descrito efectos ansiolíticos o antidepresivos o ambos para especies de los géneros *Ocimum*, *Salvia*, *Scutellaria*, *Plectranthus*, *Melissa* y *Origanum*; propiedades neuroprotectoras para especies de los géneros *Ocimum*, *Mentha*, *Scutellaria*, *Melissa* y *Origanum*; y efecto anticonvulsivante para especies de *Salvia* y *Plectranthus*. *Salvia* es el género de esta familia que ha sido más empleado y estudiado por sus propiedades sedativas, hipnóticas, analgésicas, antiparkinsonianas y en el mejoramiento de la memoria, efecto interesante y promisorio por su uso potencial en la demencia, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cerebrovascular. Entre las estructuras químicas que pudieran ser responsables de los efectos de las Lamiaceae sobre el sistema nervioso central están los polifenoles (principalmente flavonoides) y los mono y diterpenos.

ABSTRACT. Since ancient times the Lamiaceae have been used to treat several disorders, including those related to the Central Nervous System. Consequently, extensive research on the neuropharmacological effects of various genera of this family has been conducted. Among them, *Origanum*, *Ocimum*, *Mentha*, *Salvia*, *Scutellaria*, *Plectranthus*, and *Melissa* have been the most studied. This paper is intended to briefly summarize their main ethnomedical uses and the demonstrated neuropharmacological effects of the family Lamiaceae as well as to offer a glance on the occurrence of these plants in Cuba. In such regard, the anxiolytic and/or antidepressant effects for *Ocimum*, *Salvia*, *Scutellaria*, *Plectranthus*, *Melissa* and *Origanum*; the neuroprotective properties for *Ocimum*, *Mentha*, *Scutellaria*, *Melissa* and *Origanum*; and the anticonvulsant effects for *Salvia* and *Plectranthus* have been described. *Salvia* is the most used and studied genus of Lamiaceae, due to its sedative, hypnotic, analgesic, anti-parkinsonian and memory-improvement properties. This last property is very interesting and promising, regarding its potential use for dementia, one of the main causes of cerebrovascular morbidity and mortality. Among the chemical structures that may support the effects of the Lamiaceae on the Central Nervous System, polyphenols (mainly flavonoids) and mono and diterpenes seem to account for most of them.

INTRODUCCIÓN

La familia Lamiaceae, perteneciente al Orden Lamiales, comprende unos 210 géneros y alrededor de 3500 especies, entre las cuales se destacan como las más comunes las albahacas, mentas, salvias y oréganos entre otras.¹ Siete de los géneros en que se agrupan estas plantas han sido relacionados de una forma u otra con efectos sobre el

sistema nervioso central (SNC), tanto en usos etnomédicos como en actividades farmacológicas demostradas.

En Cuba, existen 19 géneros de esta familia; estos sin embargo, no han sido suficientemente estudiados, entre ellos, los siete referidos con anterioridad: *Ocimum* (*O. basilicum*, *O. gratissimum*, *O. sactum*,¹ *O. micranthum*),² *Mentha* L. (*M. arvensis*, *M. spicata*, *M. pulegium*, *M. piperita*, *M. nemorosa*,¹ *M. citrata* y otras),^{1,2} *Salvia* L. (*S. coccinea*, *S. cubensis*, *S. micrantha*, *S. misella*, *S. occidentales*, *S. riparia*, *S. nigrescens*, *S. scabrata*, *S. speirematoides*, *S. serotina*, *S. setosa*, *S. strobilantoides*,² *S. officinalis*),^{1,2} *Pectranthus* Loureiro (*P. multiflorus*² y *P. amboinicus*^{1,2}), *Scutellaria* L. (*S. havanensis*),^{1,2} *Melissa* L. (*M. officinalis*),² y *Origanum* L. (*O. vulgare*, *O. mejorana*).¹

Algunas de estas especies son usualmente cultivadas en Cuba solo como ornamentales, pero a otras, se le reconocen usos etnomédicos^{1,2} y algunas, como la *Mentha spicata* L. (hierba buena), *Mentha arvensis* L. (menta japonesa), *Mentha piperita* L. (toronjil de menta) y *Plectranthus amboinicus* L. (orégano francés), se encuentran incluidas en el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos.³ Este trabajo pretende ofrecer información sobre los usos etnomédicos y las propiedades farmacológicas demostradas sobre el SNC de varias especies de la familia Lamiaceae, todas las cuales pertenecen a géneros presentes en Cuba.

Género *Ocimum*

El género *Ocimum* contiene unas 35 especies de plantas herbáceas aromáticas y algunos arbustos en las regiones tropicales y templadas del viejo mundo de las cuales Cuba cuenta solamente con seis especies: *O. sactum*, (Albahaca morada), *O. basilicum* (A. blanca), *O. gratissimum* (A. de clavo), *O. micranthum* (A. cimarrona), *O. kilimandsharicum* L. (A. alcanforada), y *O. canum* Sims (A. velluda).^{1,2} De ellas, solo se han encontrado efectos probados sobre el SNC para *O. sanctum* y *O. gratissimum* L., especies a las que sin embargo, se les dan usos etnomédicos en Cuba no relacionados con el SNC.

O. sanctum ha demostrado mejorar la ansiedad y la agitación asociada con la depresión,⁴ y presenta efectos antiestrés y sedante.⁵⁻⁷ El extracto fluido presenta actividad antidepresiva (con bloqueo de la acción reserpínica y potenciación del efecto anfetamínico) a dosis de 5, 15 y 25 mg/kg y acción anticonvulsivante a dosis más elevada (300 mg/kg).⁸ El extracto etanólico de las hojas disminuye la inmovilidad en el ensayo de nado forzado en ratas y ratones, acción que al haberse bloqueado por haloperidol y sulpirida, indica una posible acción sobre las neuronas dopaminérgicas.⁹ En otro estudio, dicho extracto prolongó el tiempo de sueño inducido por pentobarbital, redujo el tiempo de recuperación y la severidad de las convulsiones inducidas por electroshock y pentilentetrazol, así mismo, disminuyó la respuesta agresiva inducida por apomorfina y la actividad en campo abierto. El extracto metanólico de las raíces incrementa el tiempo de nado, efecto que sugiere actividad antidepresiva.¹⁰

Un extracto etanólico de las hojas frescas de *O. gratissimum* al 70 % mostró una significativa actividad depresiva del SNC en ratones de ambos sexos¹¹ y efecto analgésico.¹²

El extracto acuoso de la planta entera seca de *O. sanctum*, mostró efecto nootrópico y disminución del efecto amnésico provocado por escopolamina y diazepam en ratones.¹³ Por su parte, los extractos acuoso y etanólico de las hojas de esta planta han mostrado inhibición de la acetilcolinesterasa y mejoraron la función cognitiva en ratas con demencia experimental inducida.¹⁴

En un estudio realizado en el modelo de isquemia cerebral inducida por isquemia-reperusión en ratones, la administración oral del extracto en acetato de etilo de las hojas de *O. basilicum* produjo reducción marcada del infarto cerebral y de la peroxidación lipídica; además, restableció las concentraciones de glutatión, disminuyó la afectación de la memoria a corto plazo y la coordinación motora.¹⁵

Género Mentha

Cuba cuenta con cinco especies naturalizadas del género *Mentha*: *M. arvensis* L. var. *piperascens*, *M. pulegium* L., *M. piperita* L., *M. nemorosa* Willd.¹ y *M. citrata* Ehrh.,² así como con otras 20 especies bajo cultivo: *M. aquatica* L., *M. austriaca* Jacq., *M. canadensis* L., *M. caucásica* Gard., *M. crispa* L., *M. gatefousei* Mer., *M. hirsuta* L., *M. incana* Willd., *M. longifolia* (L.) Huds., *M. rotundifolia* Huds., *M. royleana* Benth., *M. spicata* L., *M. suaveis* Juss., *M. silvestris* L., *M. vagans* Boriss., *M. verticillata* L., *M. viridis* Hort. y *M. rotundifolia* Huds. y *M. spicata* L.² Etnomédicamente, la infusión de las hojas de *M. piperita* (toronjil de menta) se emplea para tratamiento del insomnio, parestesias, vértigos, enfermedades nerviosas y migraña.¹⁶⁻¹⁸ Recientemente, se han informado sus propiedades analgésicas, anestésicas, sedante-SNC, estimulante, tranquilizante, entre otras.¹⁹ La *S. guaranitica* es utilizada por los indios del Amazona como sedativo e hipnótico.²⁰ Además, las infusiones de ramas y hojas de *M. citrata* (menta o toronjil) se emplean por sus propiedades sedantes.¹

En concordancia con sus usos etnomédicos, a las especies *M. piperita* y *M. citrata* se les ha reconocido experimentalmente actividad sobre el SNC. *M. piperita* se comenzó a estudiar en aromaterapia para la demencia y varios investigadores afirman que la inhalación de su aceite esencial (AE) aumenta el funcionamiento cognitivo.²⁰⁻²⁴ Este AE reduce la cefalea²⁴ y tiene efecto antisporífico.²⁵ Los extractos metanólicos de *M. aquatica*, *M. longifolia*, *M. pulegium*, *M. suaveolens* y *M. piperita* han mostrado efectos neuroprotectores y neuroquímicos, los que se encuentran en relación con la actividad antioxidante y la inhibición de la monoaminoxidasa-A (MAO-A). En correspondencia con estas acciones, los extractos de *M. piperita* y *M. acuática* han protegido a las células PC12 del daño provocado por el estrés oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno.²⁶

Por otra parte, el AE de *M. villosa* y el óxido de piperitenona, principal componente de aceite, mostraron efecto analgésico en ratones, producido probablemente por un efecto antiinflamatorio indirecto.²⁷ La administración endovenosa de mentol (componente mayoritario en los AE de este género) incrementa la actividad ambulatoria en ratones y los análisis farmacológicos sugieren que la dopamina podría potenciar su efecto.^{28,29} *M. citrata*, por su parte, ha mostrado efecto antidepresivo, el que pudiera estar relacionado con su contenido de naringina, cuya actividad inhibidora sobre la MAO ha sido demostrada.³⁰

Género Salvia

El género *Salvia*, cuyo nombre proviene de la palabra latina “salvus” (salvar o curar) presenta más de 900 especies, algunas de las cuales han sido cultivadas en todo el mundo con fines ornamentales, pero la mayoría son silvestres y muy abundantes.³¹ Estas se localizan fundamentalmente en Europa, en el Sureste Asiático y en Centro y Suramérica.³² Dentro de esta familia, el género *Salvia* es el más estudiado por su actividad sobre el SNC. Muchas de sus especies han sido utilizadas etnomédicamente desde tiempos remotos para tratar diferentes afecciones y específicamente, la *S. officinalis* ha sido empleada como antidepresiva y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.^{33,34} En Cuba, existen 13 especies de este género, las que se localizan en

terrenos yermos de todo el país. De ellas, ocho son naturalizadas: *S. officinalis* L. (salvia de castilla), *S. coccinea* Juss. (banderilla), *S. occidentalis* Sw. (hierba buena cimarrona), *S. misella* Kunth., *S. riparia* Kunth., *S. setosa* Fern., *S. serotina* L. (banderilla azul) y *S. micrantha* Vahl. y cinco son endémicas: *S. strobilanthoides* WR. ex Griseb., *S. speirematoides* Wr. ex Sauv. *S. cubensis* Britt., *S. nigrescens* Alain. y *S. scabrata* Britt & Wils.²

Ha quedado demostrado experimentalmente que el linalool, presente en el AE de varias especies de este género, tiene acción anticonvulsivante por inhibición de la síntesis de glutamato, el principal neuroexcitador del SNC.^{35,36} Los extractos de semillas y hojas de la *S. leriifolia* también presentan actividad anticonvulsivante en ratones.³⁷ El crisiol, un flavonoide aislado de la *S. guaranitica*, posee propiedades sedantes e hipnóticas, no así actividades miorelajantes ni anticonvulsivantes.³⁸ En una revisión publicada recientemente, se informaron importantes efectos sobre el SNC para diferentes especies de *Salvia*, entre los que se encuentran: sedantes, hipnótico, alucinógeno, relajante muscular, analgésico, anticonvulsivante, neuroprotector, antiparkinsoniano, favorecedor de la memoria y del abandono de las adicciones al alcohol y la morfina.³⁹ El extracto metanólico de las partes aéreas de *S. limbata* presentó efecto analgésico mediante la inhibición significativa del dolor y el desarrollo de la dependencia a la morfina en ratones.⁴⁰

La *S. miltiorrhiza* se prescribe en China para el tratamiento de la depresión, epilepsia, hipoxia cerebral y amnesia senil.⁴¹⁻⁴⁴ Esta especie ha sido empleada para el tratamiento de enfermedades vasculares cerebrales y existen diversos estudios que esclarecen los posibles mecanismos para su efecto protector contra la isquemia y el edema cerebral.⁴⁵⁻⁵⁵ Otro efecto beneficioso es que puede inhibir la muerte de las células neuronales.⁵¹ De manera similar, los efectos neuromoduladores en la inhibición de la formación del óxido nítrico pueden explicar su actividad neuroprotectora.^{52,53} Otras investigaciones indican que las raíces de esta planta pueden modular la actividad de la somatostatina, un neuropéptido implicado en el aprendizaje y la memoria.⁵⁴ El remedio herbolario chino *S. compositus* también reduce el edema cerebral, otro elemento que evidencia la utilidad de esta especie para el manejo de desórdenes en el cerebro.⁵⁵

Diferentes especies de *Salvia* son usadas como sedativas en todo el mundo.³² Algunos compuestos como cirsiliol y el éster etílico del ácido cafeico, presentes en el extracto etanólico de *S. guaranitica* mostraron propiedades sedantes e hipnóticas, en relación con su afinidad por los receptores benzodiazepínicos.^{56,57} Los diterpenoides ácido carnósico y carnosol, presentes en muchas especies de *Salvia*, incluidas *S. apiana* y *S. officinalis*, tienen adicionalmente acción inhibitoria sobre los receptores GABA;^{58,59} pero los resultados son controversiales, pues en otros ha demostrado que la miltirona, una quinona aislada de las raíces de *S. miltiorrhiza*, activa los receptores GABA.^{60,61}

Varios trabajos muestran las acciones analgésicas y sedantes de las raíces de *S. miltiorrhiza*⁶² y la actividad tranquilizante de la miltirona en ratones, sin el efecto relajante muscular del diazepam. Tampoco en ellos se observó sedación, dependencia, ni reacciones adversas.⁶³ Sobre la base de estos resultados, algunos investigadores sintetizaron compuestos relacionados, los cuales pueden considerarse como drogas potenciales no-sedantes y ansiolíticas no-adictivas.⁶⁰

S. lavandulaefolia y *S. officinalis*, entre otras especies, han sido recomendadas tradicionalmente como antidepresivas y ansiolíticas, además para mejorar la calidad de vida durante la longevidad, y contra la cefalea.⁶⁴ El extracto hidroalcohólico al 60 % de las hojas y flores de *S. elegans*, mostró actividad antidepresiva y ansiolítica en modelos de nado forzado y de laberinto en roedores, respectivamente.^{65,66} Estas actividades también se corroboraron en un ensayo clínico en voluntarios sanos, tanto para la *S.*

elegans como para la *S. reuterana*.^{67,68} De la misma forma, la salvinatorina A, principal componente de la *S. divinorum* mostró efecto antidepresivo y ansiolítico por mediación de la actividad los sistemas *kappa*-opioides y endocannabinoides.⁶⁹ Por otra parte, se ha descrito que el AE y el extracto etanólico de las hojas de *S. desoleana* tienen efecto depresivo, dependiente de la dosis, en ratones.⁷⁰

El valor medicinal de las salvias en el mejoramiento de los procesos de memorización⁷¹⁻⁷⁵ pudiera estar relacionado con la actividad anticolinesterasa de sus AE en tejido de cerebro humano.^{71,73} Un estudio evidenció que dosis de 3 y 10 mg/kg (i.v.) de Sal A (aislada de la *S. miltiorrhiza*) pueden inhibir el daño sobre la memoria en ratones a los que se les induzca isquemia cerebral por isquemia/reperfusión, y que cantidades entre 10 y 100 nM de esta sustancia inhiben la peroxidación lipídica en el cerebro por su capacidad secuestradora de radicales libres hidroxilos, lo que sugiere un efecto protector en este órgano, lo que se correlacionó con la mejora del aprendizaje.⁷⁴ Una fracción de monoterpenos, obtenida del AE de *S. lavandulaefolia*, inhibió la actividad de la enzima acetilcolinesterasa,⁷⁵ al igual que otros terpenos también presentes en los AE de esta familia, como el limoneno, linalool y *p*-cimeno, algunos de los cuales pudieran actuar de forma sinérgica y/o aditiva o de ambas inclusive.^{75,76} De igual forma, la administración oral de dicho aceite a ratas normales inhibió la acetilcolinesterasa en áreas específicas del cerebro, lo que puede ser relevante para el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Además, su administración mejoró la atención en voluntarios sanos.⁷⁷⁻⁸⁰ Múltiples estudios han demostrado que *S. officinalis*, tanto *in vitro* como en ensayos clínicos, posee la propiedad de inhibir la acetilcolinesterasa (AChE), mejorar el estado de ánimo y las funciones cognitivas como la atención y la memoria de los voluntarios sanos, sean jóvenes o de avanzada edad.⁸¹⁻⁸³ Especialmente, un extracto acuoso de las hojas de *S. officinalis* mostró efecto protector frente a las enfermedades degenerativas, asociado con la disminución del estrés oxidativo.⁸⁴ La actividad inhibidora sobre la AChE también ha sido demostrada para triterpenos aislados de *S. sclareoides*.⁸⁵

Las salvias, además de sus propiedades antioxidantes, también poseen efectos estrogénicos y antiinflamatorios,⁸⁶⁻⁸⁸ que son considerados relevantes en la terapia de la enfermedad de Alzheimer^{89,90} y de varios desórdenes del SNC, los cuales se atribuyen a la presencia de estructuras fenólicas que actúan sinérgicamente.^{86,91-95} Las tanshinonas aisladas de las raíces de *S. miltiorrhiza* también han mostrado ligera actividad estrogénica, lo que sugiere efectos antioxidantes y precognitivos.^{89,96}

Del extracto metanólico de las raíces de *S. miltiorrhiza* se han aislado ácidos polifenólicos como el rosmarínico, litospérmico y sus ésteres metílicos, los cuales han mostrado un fuerte efecto inhibitor sobre la adenilato ciclasa (AC) en eritrocitos y cerebro de ratas. El mecanismo de la AC conduce a cambios en la excitabilidad neuronal, fenómeno que es importante en el control de los desórdenes del SNC, mientras que la excitotoxicidad puede ser reducida.⁹⁷ En modelos experimentales con gatos, el extracto de *S. miltiorrhiza* inhibió descargas neuronales en núcleo posterior del tálamo, inducidas por estímulos nociceptivos de origen visceral, lo que sugirió un efecto analgésico.⁹⁸ Los efectos inhibidores sobre el SNC de este extracto podrían atribuirse a la interacción de compuestos activos con sitios benzodiazepínicos de receptores GABA-A.⁹⁹ En algunos estudios *in vitro*, diterpenos como el ácido carnósico y el carnosol fueron considerados agentes inhibidores activos del SNC.⁵⁸

Recientemente, con el objetivo de investigar el mecanismo de acción sobre el SNC y para verificar la actividad farmacológica de cada especie, se estudiaron extractos de *S. sclarea*, *S. menthaefolia*, *S. dominica*, *S. spinosa* y *S. palaestina*. Los datos revelaron interacciones de los extractos metanólicos de *S. sclarea* y *S. palaestina* con los

receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. También hubo resultados divergentes, lo que resalta las diferencias entre estas especies de *Salvia*.¹⁰⁰ De la misma forma, se ha constatado que extractos de *S. leriifolia* atenúan la dependencia a la morfina en ratones.¹⁰¹ Otro aspecto relacionado con esos extractos que puede contribuir a un mejor funcionamiento del SNC es la abundante presencia de ácidos grasos polinsaturados (C_{18:2} y C_{18:3}) en las semillas de varias de estas especies.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Género *Plectranthus*

Varias especies de este género son cultivadas como plantas ornamentales, otras como verduras o tubérculos comestibles, pero también como plantas medicinales. Popularmente son designadas como "plantas del dinero", *P. ciliatus*, *P. parviflorus australis* y *P. verticillatus*. En Cuba solo se cuenta con la especie *Plectranthus amboinicus* Lour. Spreng. (Orégano francés),^{15,105} la cual es natural de Asia tropical y es cultivada con abundancia a escala doméstica.³ Ella se ha empleado etnomédicamente como sedante.¹⁵

De este género, la especie más conocida y estudiada internacionalmente es la *P. barbatus* (*Coleus forskohlii*), cuyo componente principal es el diterpeno forskolina. El extracto hidroalcohólico de las hojas inhibió significativamente las convulsiones inducidas por sulfato de estriquina, actividad atribuida a la forskolina, mientras que resultó casi inefectivo ante las convulsiones inducidas por pilocarpina.¹⁰⁶ Por otra parte, la administración intragástrica e intraperitoneal del extracto acuoso de esta planta posee efecto inhibitor sobre la actividad de la AChE cerebral.¹⁰⁷

P. amboinicus, por su parte, ha mostrado efecto antiepiléptico y anticonvulsivante.^{17,108,109} Los resultados de la prueba de Irwin con ella sugieren que además presenta un perfil neurofarmacológico en el que se combinan efectos conductuales, neurológicos y autonómicos, en los que llama sobre todo la atención el acicalamiento y el efecto ansiolítico, sin modificación significativa de la conducta exploratoria.¹¹⁰ El efecto potencializador de las estereotipias inducidas por amfetamina sugiere una acción inhibitora de los mecanismos de inactivación de las catecolaminas, similar a las drogas antidepressivas,¹¹¹ acción que también pudiera contribuir al efecto antiepiléptico de esta planta.¹¹² Previamente se ha demostrado que las catecolaminas cerebrales desempeñan un papel importante en la regulación de las crisis epilépticas.^{113,114} La administración aguda del extracto acuoso de la planta, en diferentes modelos experimentales, no modificó las crisis inducidas por el choque electroconvulsivo máximo (CEM) (170 V) ni por una dosis subcutánea de 90 mg/kg de pentilentetrazol en ratones. Mientras, la administración intraperitoneal en ratas administradas con curare redujo la amplitud en espigas epilépticas y la posdescarga inducida por la aplicación tópica de penicilina en la corteza sensoriomotora. En los experimentos crónicos en ratas, este extracto redujo las crisis tónicas inducidas por el CEM. *P. amboinicus* manifestó una singular propiedad antiepiléptica, principalmente durante su administración crónica, ya que en los experimentos agudos no presentó una acción típicamente anticonvulsiva.^{108,109} El extracto acuoso produjo, un antagonismo colinérgico muscarínico de tipo competitivo en el íleon aislado de curiel, y en el conducto deferente en ratas se observó una potenciación de la adrenalina exógena e inhibición de la recaptación intraneuronal de catecolaminas. Sus efectos antimuscarínicos y adrenérgicos pueden contribuir a la acción antiepiléptica y representan a la vez una posible actividad antidepressiva.¹¹⁵

Género *Scutellaria*

Scutellaria es un género con cerca de 300 especies que se extiende por regiones templadas y montañas tropicales. En Cuba, solo existe la especie *S. havanensis* Jacq, conocida como Escudo de La Habana. Es una yerba silvestre que crece sobre rocas y mogotes de mediana elevación situados cerca de las costas² y no ha sido estudiada, solo hay reportes botánicos de su presencia y etnomédicos no relacionados con el SNC. Sin embargo, algunas especies de este género como *S. lateriflora* y *S. baicalensis* son neuroactivas, las cuales han sido muy utilizadas para el tratamiento del insomnio, palpitations y epilepsia. Además, han mostrado efectos ansiolíticos, al contener flavonoides capaces de unirse a los sitios benzodiazepínicos de los receptores GABA-A, sin presentar los efectos colaterales sedantes ni anticonvulsivantes de las benzodiazepinas como es el caso particular de la wogonina.¹¹⁶⁻¹²² La baicaleína flavonoide extraído de la *S. baicalensis*, posee actividad antidepresiva, evidenciada tras su administración intraperitonealmente, tanto de forma aguda en ratones, con disminución del tiempo de inmovilidad en los modelos de nado forzado y suspensión por la cola, como de forma crónica en ratas (21 ds), con reducción del tiempo de inmovilidad y aumento de la actividad locomotora en un modelo de estrés.¹²³

La *S. baicalensis*, sus extractos, así como los flavonoides extraídos de ella, presentan efecto neuroprotector y antiisquémico.¹²⁴⁻¹²⁶ La baicaleína puede ser un candidato promisorio para la prevención o tratamiento de la enfermedad de Parkinson por sus efectos antiapoptótico, pro-diferenciador y antiinflamatorio.¹²⁴ El extracto etanólico total de esta planta, entre otros, también mostró efecto neuroprotector, y mejoró significativamente la función cognitiva mediante inhibición de la inflamación, el estrés oxidativo y la neurodegeneración.¹²⁷⁻¹³²

Género *Melissa*

Melissa es un género originario del sur de Europa hasta Malasia, cuenta con cuatro especies: *M. axillaris* (Benth.), *M. flava* Benth., *M. officinalis* L. y *M. yunnanensis*.¹³² En Cuba solo se reproduce la especie *M. officinalis* (melisa o toronjil),⁴ la cual es hasta el momento, la única especie de este género estudiada. Ella abunda en la región mediterránea y en Asia central, y se cultiva en México y EUA. Etnomédicamente, se emplea como sedante, balsámico, relajante y contra la ansiedad, insomnio, y la histeria.¹ Se caracteriza también por eliminar los actos de ansiedad y hasta las palpitations¹³³ y su AE se emplea oralmente en el tratamiento de trastornos del sueño.^{132,134}

La actividad de esta planta sobre el SNC ha sido probada experimentalmente y se ha comprobado que la inhalación del AE tiene efecto tranquilizante en ratones, incluso a pequeñas dosis, debido a la presencia de cariofileno.^{134,135} Algo similar ocurre con el extracto alcohólico, que además es analgésico a dosis elevadas y potenciador del efecto del pentobarbital en ratones.¹³⁶ Este extracto también demostró efecto relajante y ansiolítico en animales sanos, debido al incremento de la actividad α -1 y β -1, respectivamente, al administrarse en dosis únicas.^{137,138}

Estudios clínicos mostraron al extracto metanólico como un potente inhibidor de la GABA transaminasa (GABA-T), enzima blanco en la terapia contra la ansiedad, epilepsia etc.^{139,140} En estudios a doble ciegas, se concluyó que su administración oral reduce los niveles de ansiedad.^{141,142} Por otra parte, tanto voluntarios sanos¹³⁰⁻¹³² como pacientes con ansiedad o estrés,^{143,144} tratados con extractos de melisa (300 – 900 mg) o con cápsulas con el polvo seco (600 – 1600 mg) mostraron sedación sin afectación de la vigilia ni la satisfacción.¹⁴⁵ Resultados muy positivos se han obtenido también al combinar la melisa con otras plantas^{140,143,145,146} y al emplearla en trastornos como la enfermedad de Alzheimer, la hiperactividad por déficit de atención, el insomnio, etc.¹⁴⁷⁻

¹⁵⁰ Extractos metanólico y acuoso de esta planta mostraron actividad neuroprotectora y antidepresiva por inhibición de la MAO-A, siendo más efectivo el extracto metanólico.¹⁵¹ Además, los compuestos polifenólicos extraídos de *M. officinalis* se consideran agentes efectivos en la prevención de desórdenes neurológicos asociados con el estrés oxidativo, la disminución de los niveles de corticosteroides séricos y el incremento de los niveles de GABA-T.^{152,153}

Género Origanum

Origanum es un género compuesto por alrededor de 20 especies de hierbas aromáticas, oriundo de la región mediterránea y el este de Asia, vegeta en suelos secos y requiere exposiciones muy soleadas. El género incluye hierbas culinarias como la mejorana y el orégano. En Cuba, solo se desarrollan dos especies *O. vulgare* (orégano) y *O. majorana* (mejorana). Entre los usos etnomédicos de *O. vulgare* se reconoce su efecto sedante suave, ambas son empleadas en Marruecos para tratar casos de insomnio y nerviosismo.¹⁵⁴ Solo a la primera se le reporta actividad sobre el SNC, ya que su AE presenta actividad inhibitoria sobre la AChE y la butirilcolinesterasa.¹⁵⁵

CONCLUSIONES

Como se puede apreciar, muchas especies de la familia de las Lamiaceae han sido utilizadas por la etnomedicina y estudiadas para el tratamiento de afecciones del SNC en Cuba y otros países. En el primero existen varias de estas especies que aunque son abundantes y están distribuidas en casi todo el territorio, no han sido estudiadas y pudieran ser fuentes de sustancias neuroactivas con uso potencial en el tratamiento de estas afecciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. Editorial Científico-Técnica, 1991.
2. Sauget JS, Liogier EE. Flora de Cuba IV. Imp. P. Fernández y Cía., S. en C. La Habana. 1953.
3. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Farmacias. Formulario Nacional Fitofármacos y Apifármacos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 2010.
4. Dixit KS, Srivastva M, Srivastva AK, Singh SP, Singh N. Effect of *Ocimu sanctum* on stress induced alteratios upon some neurotransmitters and enzyme activity. Proc. XVIII Annual Conference of Indian Pharmacological Society, JIPMER, Pondicherry, p.57, 1985.
5. Singh N, Misra N, Srivastva AK, Dixit KS, Gupta GP. Effects of antistress plants on biochemical changes during stress reaction. Indian J. Pharmacol. 1991, 23(3):137-142.
6. Singh N. A pharmaco-clinical evaluation of some Ayurvedic crude plant drugs as antistress agent and their usefulness in some stress diseases of man. Ann Nat Acad Ind Med. 1986,2(1):14-26.
7. Singh N, Misra N. Experimental methods-Tools for assessments of anti-stress activity in medicinal plants. J. Biol Chem Res. 1993,12(182):124-127.
8. Pérez de Alejo JL, Miranda R, Rodríguez G. Actividad antidepresiva y anticonvulsivante del extracto fluido de *Ocimum teniflorum* L. (albahaca morada). Rev Cub Plant Med. 1996;1(1).

9. Singh N, Misra N. Experimental methods-Tools for assessments of anti-stress activity in medicinal plants. *J. Biol Chem Res.* 1993;12(182):124-127.
10. Maity TK, Mandal SC, Saha BP, Pal M. Effect of *Ocimum sanctum* roots extracts on swimming performance in mice. *Phytother Res*, 2000;14(2):120-121.
11. Adesina SK. Studies on some plants used as anticonvulsants in Amerindian and African traditional medicine. *Fitoterapia.* 1982;53:147-62.
12. Aziba PI, Bass D, Elegbe Y. Pharmacological investigation of *Ocimum gratissimum* in rodents. *Phytother Res.* 1999;13(5):427-9.
13. Joshi H, Parle M. Evaluation of nootropic potential of *Ocimum sanctum* Linn. in mice. *Indian J Exp Biol.* 2006;44(2):133-6.
14. Giridharan VV, Thandavarayan RA, Mani V, Ashok Dundapa T, Watanabe K, Konishi T. *Ocimum sanctum* Linn. leaf extracts inhibit acetylcholinesterase and improve cognition in rats with experimentally induced dementia. *J Med Food.* 2011;14(9):912-9.
15. Bora KS, Arora S, Shri R. Role of *Ocimum basilicum* L. in prevention of ischemia and reperfusion-induced cerebral damage, and motor dysfunctions in mice brain. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(3):1360-5.
16. Steinmets EF. *Codex Vegetabilis J&C Ediciones Médicas S.L., Barcelona, España, 1997.*
17. Del Río P. *Vademécum de Fitoterapia. Farmacéutico Comunitario. Quintana de Rueda, León, España 2005.*
18. Schauenberg P, Paris F. *Guide to Medicinal Plants. New Cannan, CT: Translation Pugh M, 1977.*
19. Duke JA, Bogenschultz-Godwin MJ, DuCellier J, Duke PAK. *Handbook of Medicinal Herbs. In: Ltd. CP, ed. Boca Raton, Florida, US, 2002: p.562-4.*
20. Thorgrimsen L, Spector A, Wiles A, Orrell M. *Aroma therapy for dementia. Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD003150.
21. Barker S, Grayhem P, Koon J, Perkins J, Whalen A, & Raudenbush B. Improved performance on clerical tasks associated with administration of peppermint odor. *Perceptual and Motor Skills.* 2003;97:1007-10.
22. Raudenbush B. The effects of peppermint on enhancing mental performance and cognitive functioning, pain threshold and tolerance, digestion and digestive processes, and athletic performance. In: *Foundation TREDOTF, ed.: Prepared Exclusively for the Sense of Smell Institute, 2004.*
23. Zoladz P, Raudenbush B, & Lilley S. Impact of the chemical senses on augmenting memory, attention, reaction time, problem solving, and response variability: The differential role of retronasal versus orthonasal odorant administration. *Chemical Senses.* 2004;29 (supplement).
24. Moss M, Hewitt S, Moss L, Wesnes K. Modulation of cognitive performance and mood by aromas of peppermint and YLANG-YLANG *International Journal of Neuroscience.* 2008;118(1):59-77.
25. Norrish MI, Dwyer KL. Preliminary investigation of the effect of peppermint oil on an objective measure of daytime sleepiness. *Int J Psychophysiol.* 2005;55:291-8.
26. López V, Martín S, Gómez-Serranillos MP, Carretero ME, Jäger AK, Calvo MI. Neuroprotective and neurochemical properties of mint extracts. *Phytother Res.* 2010;24(6):869-74.
27. Sousa PJ, Linard CF, Azevedo-Batista D, Oliveira AC, Coelho- De -Souza AN, Leal-Cardoso JH. Antinociceptive effects of the essential oil of *Mentha x villosa* leaf and its major constituent piperitenone oxide in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(7):655-9.

28. Umezu T, Sakata A, Ito H. Ambulation-promoting effect of peppermint oil and identification of its active constituents. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;69:383-90.
29. Umezu T. Pharmacological effects of plant-derived essential oils on the Central Nervous System. *Aroma Research.* 2002;3(4):376-82.
30. Olsen HT, Stafford GI, Van Staden J, Christensen SB, Jäger AK. Isolation of the MAO-inhibitor naringenin from *Mentha aquatica* L. *J Ethnopharmacol.* 2008;117(3):500-2.
31. Standley P and Williams L. *Flora of Guatemala.* Fieldiana Bot. 1973,24:237-317.
32. Spiridon E. Sage Book, the genus *Salvia*. Kintzios TFe-L ed. Amsterdam, Holanda, 2000.
33. Onlooker. Sage against age. *The Pharmaceutical Journal,* 1995, 255: 708-712.
34. Lust L. *The Herb Book.* 16th. impression, Bantam Publishing. ISBN 0-553-17273-5, 1986.
35. Giachetti D, Taddei E, Taddei I. Pharmacological Activity of *Mentha Piperita*, *Salvia officinalis* and *Rosmarinus officinalis* Essences on Oddis Sphincter. *Planta Med.* 1986;6:543-4.
36. Taddei I, Giachetti D, Taddei E. Spasmolytic activity of peppermint sage and rosemary essences and their major constituents. *Fitoterapia.* 1988;59:463-8.
37. Hosseinzadeh H, Arabsanavi J. Anticonvulsant effect of *Salvia leriifolia* Benth. seed and leaf extracts in mice. *Irn J Basic Med Sci.* 2001;3:166-70.
38. Viola H. Sedative and hypnotic properties of *Salvia guaranitica* St. Hil. And of its active principle, *Crisiol Phytomedicine.* 1997;4(1):47-51.
39. Mohsen I, Hossein H. The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system *Phytotherapy research.* 2006;20(6):427-37.
40. Alemy S, Karami M, Hossini E, Ebrahimzadeh MA, Majd NS. Antinociceptive activity and effect of methanol extract of *Salvia limbata* on withdrawal syndrome in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(1):38-42.
41. Cho HM, Song DK, Suh HW, Kim YH Serotonin Uptake Blocking Activity from Herb Medicines. *Neuropsychopharmacol.* 1994;10(3S/2).
42. Chung IW, Cheng G, Manji H, Kim YS, Ahn JS, Potter WZ, Pickar D. Binding of Natural Medicinal Products to Alpha 2 Adrenergic Receptors. *Neuropsychopharmacol.* 1994;10(3S/2):137S.
43. Okugawa H, Ueda R, Matsumoto K, Kawanishi K, Kato A. Effect of Dehydrocostus Lactone and Costunolide from *Saussurea* Root on the Central Nervous System in Mice. *Phytomed.* 1996;3(2):147-53.
44. Su GB, Saiton N, Kinoshita T, Yagu T, Nobuhara K, Okajima Y, Ohashi Y, Fukushima M, Saito A, Saito M. Effect of Oriental Medicine (TJ-54) on Senile Dementia. *Neuropsychopharmacol.* 1994;10(3S/2):137S.
45. Jiang M, Wang XY, Zhou WY, Li J, Wang J, Guo LP. Cerebral protection of salvianolic acid A by the inhibition of granulocyte adherence. *Am J Chin Med.* 2011;39(1):111-20.
46. Tang C, Xue H, Bai C, Fu R, Wu A. The effects of Tanshinone IIA on blood-brain barrier and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Phytomedicine.* 2010;17(14):1145-9.
47. Zhang Y, Jiang YF, Liu ZQ, Ren LW, Wang Q, Wang WR, Wang XM, Huang QF. [Effect of salvianolic acid B on brain energy metabolism and hydrocephalus of cerebral ischemia in mice at different time]. *Acta pharmaceutical Sinica (Yao Xue Xue Bao).* 2007;42(12):1250-3.

48. Zhong J, Tang MK, Zhang Y, Xu QP, Zhang JT. Effect of salvianolic acid B on neural cells damage and neurogenesis after brain ischemia-reperfusion in rats. *Acta pharmaceutical Sinica (Yao Xue Xue Bao)*. 2007;42(7):716-21.
49. Jiang YF, Wang QH, Liu ZQ, Wang Q, Cai DY, Liu SJ, Zhang Y, Huang QF. Effects of salvianolic acid B on cerebral energy charge and activity of ATPase in mice with cerebral ischemia. *Chinese Journal of Chinese Medicinal Herbs (Zhongguo Zhong Yao Za Zhi)*. 2007;32(18):1903-6.
50. Kuang P, Wu W, Liu J, Zhang E, Pu C. The Effect of Radix Salviae miltiorrhizae (RS. miltiorrhiza) on Substance P in Cerebral Ischaemia-Animal Experiment. *J Trad Chinese Med*. 1991;11(2):123-7.
51. Kuang P, Xiang J. Effect of Radix Salviae miltiorrhizae on EAA and IAA During Cerebral Ischemia in Gerbils: A Microdialysis Study. *J Trad Chinese Med*. 1994;14(1):45-50.
52. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacol Reviews*. 1991;43(2):109-42.
53. Kuang P, Tao Y, Tian Y. Effect of Radix Salviae miltiorrhizae on Nitric Oxide in Cerebral Ischemic-Reperfusion Injury. *J Trad Chinese Med*. 1996a;16(3):224-7.
54. Kuang P, Wu W, Zhu K. Evidence for Amelioration of Cellular Damage in Ischemic Rat Brain by Radix Salviae miltiorrhizae Treatment-Immunocytochemistry and Histopathology Studies. *J Trad Chinese Med*. 1993;13(1):38-41.
55. Kuang P, Li Z, Zhang E, Tao Y, Liu J, Wu W. Protective Effect of Radix Salviae miltiorrhizae composita on Cerebral Ischaemia. *J Trad Chinese Med*. 1995;15(2):135-40.
56. Marder M, Viola H, Wasowski C, Wolfman C, Waterman PG, Medina JH. Paladini AC Cirsiliol and Caffeic Acid Ethyl Ester, Isolated from *Salvia guaranitica*, are Competitive Ligands for the Central Benzodiazepine Receptors. *Phytomed*. 1996;3(1):29-31.
57. Viola H, Wasowski C, Marder M, Wolfman C, Paladini AC, Medina JH. Sedative and hypnotic properties of *Salvia guaranitica* St. Hil. and of its active principle, cirsiliol. *Phytomedicine*. 1997;4:47-51.
58. Rutherford DM, Neisen M, Hansen SK, Witt M-R, Bergendorff O, Sterner O. Isolation and Identification from *Salvia officinalis* of Two Diterpenes which Inhibit t-butylbicyclophosphorol [35S]thionate Binding to Chloride Channels of Rat Cerebrocortical Membranes in vitro. *Neurosci Lett*. 1992;135:224-6.
59. Dentali SJ, Hoffman JJ. 16-Hydroxycarnosic Acid, A Diterpene from *Salvia apiana*. *Phytochem*. 1990;29(3):993-4.
60. Chang HM, Chui K, Tan FWL, Yang Y, Zhong ZP. Structure-Activity Relationship of Miltirone, an Active Benzodiazepine Receptor Ligand Isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen). *J Medicinal Chem*. 1991;34:1675-92.
61. Lee CM, Wong H, Chui KY, Choang TF, Hon PM, Chang HM. Miltirone, a central benzodiazepine receptor partial agonist from Chinese medicinal herb *Salvia Miltiorrhiza*. *Neuroscience Letters*. 1991;127(2):237-41.
62. Huang KC. *The Pharmacology of Chinese Herb*, CRC Press, Boca Raton, FLorida, US, 1993.
63. Rall TW. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. American Heart Association, 7272 Greenville Ave, Dallas, Texas, 1990.
64. Reynolds JEF. *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. 33st ed. Ed. The Pharmaceutical Press, London, 1996.

65. Herrera M, García Y, Díaz G, Viana GS, Tortoriello J, Ramírez G. Antidepressant and anxiolytic effects of hydroalcoholic extract from *Salvia elegans*. J Ethnopharmacol. 2006; 107(1):53-8.
66. Mora S, Millan R, Lungenstrass H, Díaz-Véliz G, Morán JA, Herrera-Ruiz M, Tortoriello J. The hydroalcoholic extract of *Salvia elegans* induces anxiolytic- and antidepressant-like effects in rats. J Ethnopharmacol. 2006;106(1):76-81.
67. Rabbani M, Sasjjadi S, Jafarian A, Vaseghi G. Anxiolytic effects of *Salvia reuterana* Boiss. on the elevated plus-maze model of anxiety in mice. J Ethnopharmacol. 2005;101(1-3):100-3.
68. Bahena SM, Tortoriello J, Álvarez LP. Estudio químico biodirigido del extracto etanólico de *Salvia elegans* XXVII Congreso Latinoamericano de Química. VI Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química; Octubre; Ciudad de La Habana; 2006.
69. Braidà D, Capurro V, Zani A, Rubino T, Viganò D, Parolaro D, Sala M. Potential anxiolytic- and antidepressant-like effects of salvinatorin A, the main active ingredient of *Salvia divinorum*, in rodents. Br J Pharmacol. 2009;157(5):844-53.
70. Peana A, Satta M. Effects of the essential oil from *Salvia desoleana* and *Salvia sclarea* on the CNS. Ars Pharmaceutica. 1992;33(1-4):458-61.
71. Shultes RE. Plants Treating Senile Dementia in the Northwest Amazon. J Ethnopharmacol. 1993;38:129-35.
72. Perry N, Court G, Bidet N, Court J, Perry E. European Herbs with Cholinergic Activities: Potential in Dementia Therapy. Int J Geriatr Psychiat. 1996;11:1063-9.
73. Savelev S, Okello E, Perry NS, Wilkins RM, Perry EK. Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in *Salvia lavandulaefolia* essential oil. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2003;75:661-8.
74. Du G, Zhang J. Protective Effects of Salvianolic Acid A Against Impairment of Memory Induced by Cerebral Ischaemia-Reperfusion in Mice. Chinese Med J. 1997;110(1):65-8.
75. Perry N, Houghton P, Jenner P. Inhibition of Erythrocyte Acetylcholinesterase by Droplet Counter-Current Chromatography Fractions of *Salvia lavandulaefolia* Oil. J Pharm Pharmacol. 1997;49(suppl. 4): 34.
76. Miyazawa M, Watanabe H, Kameoka H. Inhibition of Acetylcholinesterase Activity by Monoterpenoids with a *p*-Menthane Skeleton. J Agric Food Chem. 1997;45:677- 9.
77. Perry NSL, Houghton P, Theobald A, Jenner P, Perry EK. *In vitro* inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by *Salvia lavandulaefolia* essential oil and constituent terpenes. J Pharmacy and Pharmacol. 2000;52:895-902.
78. Perry NSL, Houghton P, Sampson J, Theobald AE, Har S, Lis-Balchin M *et al.* *In vitro* activities of *S. lavandulaefolia* (Spanish Sage) relevant to treatment of Alzheimer's disease. J Pharmacy Pharmacol. 2001;53:1347-56.
79. Perry NSL, Houghton P, Jenner P, Keith A, Perry EK. *Salvia lavandulaefolia* essential oil inhibits cholinesterase *in vivo*. Phytomedicine. 2002;9(48-51).
80. Perry NSL, Bollen C, Perry EK, Ballard C. *Salvia* for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2003;75(3):651-9.
81. Kennedy DO, Pace S, Haskell C, Okello EJ, Milne A, Scholey AB. Effects of cholinesterase inhibiting sage (*Salvia officinalis*) on mood, anxiety and performance on a psychological stressor battery. Neuropsychopharmacology. 2006;31(4):845-52.

82. Scholey AB, Tildesley NTJ, Ballard CG, *et al.* An extract of *Salvia* (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy older volunteers. *Psychopharmacology*. 2008;198:127-139.
83. Tildesley NT, Kennedy DO, Perry EK, Ballard CG, Savelev S, Wesnes KA, Scholey AB. *Salvia lavandulaefolia* (Spanish sage) enhances memory in healthy young volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003 Jun;75(3):669-74.
84. Oboh G, Henle T. Antioxidant and inhibitory effects of aqueous extracts of *Salvia officinalis* leaves on pro-oxidant-induced lipid peroxidation in brain and liver *in vitro*. *J Med Food*. 2009 Feb;12(1):77-84.
85. Rauter AP, Branco I, Lopes RG, Justino J, Silva FV, Noronha JP, *et al.* A new lupene triterpenetriol and anticholinesterase activity of *Salvia sclareoides*. *Fitoterapia*. 2007;78(7-8):474-81.
86. Culvelier ME, Richard H, Berset C. Antioxidative Activity and Phenolic Composition of Pilot-Plant and Commercial Extracts of Sage and Rosemary. *Journal of American Oils Chemist Society (JAOCS)*. 1996;73(5):645-52.
87. Wong JW, Hashimoto K, Shibamoto T. Antioxidant Activities of Rosemary and Sage Extracts and Vitamin E in a Model Meat System. *J Agric Food Chem*. 1995;43:2707-12.
88. Tyler VE. *The Honest Herbal*. Harworth Herbal Press, 3rd Edition, U.S. 1993.
89. Birge JD. The Role of Oestrogen in the Treatment and Prevention of Dementia. *Am J Med*. 1997;103(3A):1S-50S.
90. Mortel KF, Meyer J. Lack of Postmenopausal Estrogen Replacement Therapy and the Risk of Dementia. *J Neuropsychiatry*. 1995;7(3):334-7.
91. Svoboda KP, Deans SG. A Study of the Variability of Rosemary and Sage and their Volatile Oils on the British Market: their Antioxidative Properties. *Flav Frag J*. 1992;7(81-87).
92. Deighton N, Glindewell S, Deans SG, Goodman BA. Identification by EPR Spectroscopy of Carvacrol and Thymol as the Major Sources of Free Radicals in the Oxidation of Plant Essential Oils. *J Sci Food Agric*. 1993;63:221-5.
93. Dorman HJP, Deans SG, Noble RC. Evaluation *In Vitro* of Plant Essential Oils as Natural Antioxidants. *J Essen Oil Res*. 1995;7(6):645-51.
94. Adam K, Sivropoulou A, Kokkini S, Lanaras T, Arsenakis M. Antifungal Activities of *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, *Mentha spicata*, *Lavandula augustifolia*, and *Salvia fruticosa* Essential Oils Against Human Pathogenic Fungi. *J Agric Food Chem*. 1998;46(5):1739-45.
95. Behl C, Skutella T, Lezoualc'h R, Post A, Widmann M, Newton C J, Holsboer F. Neuroprotection Against Oxidative Stress by Estrogens: Structure-Activity Relationship. *Am Soc Pharmacol Exper Therapeut*. 1997;51:535-41.
96. Ruiz B, Leal A, Liza M, Lacort M, De Groot H. Antioxidant Effects of Estradiol and 2-Hydroxyestradiol on Iron-Induced Lipid Peroxidation of Rat Liver Microsomes. *Steroids*. 1994;59:383-8.
97. Kohda H, Takeda O, Tanaka S, Yamasaki K, Yamashita A, Kurokawa T, Ishibashi S. Isolation of Inhibitors of Adenylate Cyclase from Dan-shen, the Root of *Salvia miltiorrhiza*. *Chemical Pharmaceut Bull*. 1989;37(5):1287-90.
98. Liu C, Shi W, Sun L, Zheng Q. Effects of radix *Salviae Miltiorrhizae* on visceral pain discharges in the posterior nucleus of the thalamus in cats. *China Journal of Chinese Materia Medica*. 1990;15(2):112-5.
99. Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF. Evaluation with Receptor Binding Assay on the Water Extracts of Ten CNS-active Chinese Herbal

- Drugs. Proceedings of the National Science Council, ROC Part B: Life Sciences, 1995;19(3):151-8.
100. Cavallo F, Nencini C, Capasso A, De Tommasi N, Leone A, Micheli L. *In vitro* binding studies of methanolic extracts from different salvia species. *Pharmacologyonline*. 2006;1:1-10.
 101. Hosseinzadeh H y Parisa L. Effect of *Salvia leriifolia* leaf extract on morphine dependence in mice. *Phytotherapy Research*. 2006;14(5):384-7.
 102. Ayerza R, Coates W, Lauria M. Chia seed (*Salvia hispanica* L.) as an omega-3 fatty acid source for broilers: Influence on fatty acid composition, cholesterol and fat content of white and dark meats, growth performance, and sensory characteristics. *Poultry Sci* 2002;81:826-37.
 103. Kiliç T, Dirmenci T, Satil F, Bilsel G, Kocagöz T, Altun M, Goren AC. Fatty acid compositions of seed oils of three Turkish Salvia species and biological activities. *Chem Nat Comp*. 2005;41:276-9.
 104. Kiliç T, Dirmenci T, Gören AC. Chemotaxonomic Evaluation of Species of Turkish Salvia: Fatty Acid Composition of Seed Oils. II. *Rec Nat Prod*. 2007;1(1):17-23.
 105. Farnsworth NR. NAPRALERT. University of Illinois at Chicago, Ed. *Vaccinium*., Illinois, 1998.
 106. Borges LC, Campos C, Soto-Blanco B. Anticonvulsant Activity of Extracts of *Plectranthus barbatus* Leaves in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012: Article ID 860153.
 107. Falé PL, Madeira PJ, Florêncio MH, Ascensão L, Serralheiro ML. Function of *Plectranthus barbatus* herbal tea as neuronal acetylcholinesterase inhibitor. *Food Funct*. 2011;2(2):130-6.
 108. Buznego MT, Pérez-Saad H, Carrión L, Garriga E. Efecto antiepiléptico del *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. (Orégano francés) en diferentes modelos de epilepsia experimental. *Revista de Biología*. 1993;2-3:161-70.
 109. Buznego MT. Chronic effects of *P. amboinicus* in several models of experimental epilepsy. In: Ciencias EAd, editor. *I Congreso de la Sociedad Cubana de Neurociencias*; La Habana; 1990.
 110. Cutler MG, Piper DC. Chronic administration of the 5-HT₃ receptor antagonist BRL436694; effects on reflex epilepsy and social behaviour of the Mongolian gerbil. *Psychopharmacology*. 1990;101:244-49.
 111. Kessler KA. Antidepresivos tricíclicos, mecanismo de acción y utilización clínica. *Psicología a los treinta años de progreso*. Edición Revolucionaria, La Habana, 1983. p.1439-54.
 112. Frey HH, Voits M. Effect of psychotropic agents on a model of absence epilepsy in rats. *Neuropharmacology*. 1991;13:651-56.
 113. McNamara JO, Bonhaus DW, Crain BJ, Gellman RL, Shin C. Biochemical and pharmacologic studies of neurotransmitters in the kindling model., Ed. The Humana Press. New Jersey 1987.
 114. Buznego MT, Fernández MD, Llanio M, León N, Acevedo ME, Pérez-Saad H. Perfil neurofarmacológico del *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng (orégano francés). Potenciación de las esterotipias inducidas por anfetamina. *Rev Cubana Plant Med* 1999;4(1).
 115. Llanio M, Pérez-Saad H, Fernández MD, Garriga E, Menéndez R. y Buznego MT. *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. (orégano francés): efecto antimuscarínico y potenciación de la adrenalina. *Rev Cubana Plant Med*. 1999;4(1).

116. Awad R, Arnason JT, Trudeau V, Bergeron C, Budzinski JW, Foster BC, Merali Z. Phytochemical and biological analysis of skullcap (*Scutellaria lateriflora* L.): a medicinal plant with anxiolytic properties. *Phytomedicine*. 2003;10(8):640-9.
117. Huen MS, Leung JW, Ng W, Lui WS, Chan MN, Wong JT, Xue H. 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavone, a benzodiazepine site ligand isolated from *Scutellaria baicalensis* Georgi, with selective antagonistic properties. *Biochem Pharmacol*. 2003;66(1):125-32.
118. Hui KM, Huen MS, Wang HY, Zheng H, Sigel E, Baur R, Ren H, Li ZW, Wong JT, Xue H. Anxiolytic effect of wogonin, a benzodiazepine receptor ligand isolated from *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(9):1415-24.
119. Tai MC, Tsang SY, Chang LY, Xue H. Therapeutic potential of wogonin: a naturally occurring flavonoid. *CNS Drug Rev*. 2005;11(2):141-50.
120. Wang F, Shing M, Huen Y, Tsang SY, Xue H. Neuroactive flavonoids interacting with GABAA receptor complex. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005;4(5):575-85.
121. Wang H, Hui KM, Chen Y, Xu S, Wong JT, Xue H. Structure-activity relationships of flavonoids, isolated from *Scutellaria baicalensis*, binding to benzodiazepine site of GABA(A) receptor complex. *Planta Med*. 2002;68(12):1059-62.
122. Park HG, Yoon SY, Choi JY, Lee GS, Choi JH, Shin CY, Son KH, Lee YS, Kim WK, Ryu JH, Ko KH, Cheong JH. Anticonvulsant effect of wogonin isolated from *Scutellaria baicalensis*. *Eur J Pharmacol*. 2007 Nov 28;574(2-3):112-9.
123. Xiong Z, Jiang B, Wu PF, Tian J, Shi LL, Gu J, Hu ZL, Fu H, Wang F, Chen JG. Antidepressant effects of a plant-derived flavonoid baicalein involving extracellular signal-regulated kinases cascade. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(2):253-9.
124. Mu X, He G, Cheng Y, Li X, Xu B, Du G. Baicalein exerts neuroprotective effects in 6-hydroxydopamine-induced experimental parkinsonism *in vivo* and *in vitro*. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;92(4):642-8.
125. Yune TY, Lee JY, Cui CM, Kim HC, Oh TH. Neuroprotective effect of *Scutellaria baicalensis* on spinal cord injury in rats. *J Neurochem*. 2009;110(4):1276-87.
126. Heo H, Shin Y, Cho W, Choi Y, Kim H, Kwon YK. Memory improvement in ibotenic acid induced model rats by extracts of *Scutellaria baicalensis*. *J Ethnopharmacol*. 2009;122(1):20-7.
127. Lin AM, Ping YH, Chang GF, Wang JY, Chiu JH, Kuo CD, Chi CW. Neuroprotective effect of oral S/B remedy (*Scutellaria baicalensis* Georgi and *Bupleurum scorzonerifolium* Willd) on iron-induced neurodegeneration in the nigrostriatal dopaminergic system of rat brain. *J Ethnopharmacol*. 2011;134(3):884-91.
128. Hwang YK, Jinhua M, Choi BR, Cui CA, Jeon WK, Kim H, Kim HY, Han SH, Han JS. Effects of *Scutellaria baicalensis* on chronic cerebral hypoperfusion-induced memory impairments and chronic lipopolysaccharide infusion-induced memory impairments. *J Ethnopharmacol*. 2011;137(1):681-9.
129. Gasiorowski K, Lamer-Zarawska E, Leszek J, Parvathaneni K, Yendluri BB, Błach-Olszewska Z, Aliev G. Flavones from root of *Scutellaria baicalensis* Georgi: drugs of the future in neurodegeneration? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(2):184-91.
130. Huang Y, Tsang SY, Yao X, Lau CW, Su YL, Chen ZY. Baicalin-induced vascular response in rat mesenteric artery: role of endothelial nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(8):721-4.

131. Huang Y, Wong CM, Lau CW, Yao X, Tsang SY, Su YL, Chen ZY. Inhibition of nitric oxide/cyclic GMP-mediated relaxation by purified flavonoids, baicalin and baicalein, in rat aortic rings. *Biochem Pharmacol.* 2004;67(4):787-94.
132. Wagner H, Sprinkmeyer L. Über die pharmakologische Wirkung von Melissengeist. *Deutsche Apotheker Zeitung.* 1973;113:1159-66.
133. Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt J. Neuritripic action of the hidroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Médica.* 1991;57(2):105-9.
134. Schulz H, Jobert M, Hubner W. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effect of single dose of plant extract in comparison with diazepam. *Phytomedicine.* 1998;5(6):449-58.
135. Dimpfel W, Pischel I, Lehnfeld R. Effects of lonzenge containing lavender oil, extract from hops, lemon balm and oat on electrical brain activity of volunteer. *Eur J Med Res.* 2004;9(9):423-31.
136. Abuhamdah S, Huang L, Elliott MS, Howes MJ, Ballard C, Holmes C, Burns A, Perry EK, Francis PT, Lees G, Chazot PL. Pharmacological profile of an essential oil derived from *Melissa officinalis* with anti-agitation properties: focus on ligand-gated channels. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60(3):377-84.
137. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an *in vitro* measure of GABA transaminase activity *Phytotherapy Research.* 2009,23(8):1075-81.
138. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Psychosom Med.* 2004;66:607-13.
139. Kennedy DO, Wake G, Savelev S, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA, Scholey AB. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(10):1871-81.
140. Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res.* 2006;20(2):96-102.
141. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NTJ, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon Balm) *FPharmacol Biochem Behav.* 2002;72:953-64.
142. Buchner K, Hellings H, Huber M, Peukert E, Spath L, Deininger R. Doble blind study as evidence of the terapeuthic effect of Melissengist on psycho-vegetative syndromes (German) *Med Klin.* 1974;69(23):1032-6.
143. Schimidt U, Krieger W, Frerich H. Psychosomatische und psychische Storugen/Baldrian un Melusse statt synthetischer. *Psychopharmaka.* 1992;14:15-9.
144. Herrmann EC, Kucera LS. Antiviral substances in plants of the mint family (Labiatae). II. Nontannin polyphenol of *Melissa officinalis*. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1967;124:869-74.
145. Konig B, Dustmann JH. The caffeyoylics as a new family of natural compounds. *Naturwissenschaften.* 1985;72:659-61.
146. May G, Willuhn G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneimittel-Forschung.* 1978;28(1):1-7.
147. Perry EK, Pickering AT, Wang WW, Houghton PJ, Perry NS. Medicinal plants and Alzheimer's disease: Integrating ethnobotanical and contemporary scientific evidence. *J Altern Complement Med.* 1998;4:419-428.

148. Perry AK. Medicinal plant extracts for the treatment of dementia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *CNS Drugs*. 2000;13:201-213.
149. Mantle D, Pickering AT, Perry AK. Medicinal plant extracts for the treatment of dementia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *CNS Drugs*. 2000;13:201-213.
150. Muller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine*. 2006;13(6):383-7.
151. López V, Martín S, Gómez-Serranillos MP, Carretero ME, Jäger AK, Calvo MI. Neuroprotective and neurological properties of *Melissa officinalis*. *Neurochem Res*. 2009;34(11):1955-61.
152. Pereira RP, Fachinetto R, de Souza Prestes A, Puntel RL, Santos da Silva GN, Heinzmann BM, Boschetti TK, Athayde ML, Bürger ME, Morel AF, Morsch VM, Rocha JB. Antioxidant effects of differeextracts from *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* and *Cymbopogon citratus*. *Neurochem Res*. 2009;34(5):973-83.
153. Yoo DY, Choi JH, Kim W, Yoo KY, Lee CH, Yoon YS, Won MH, Hwang IK. Effects of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) extract on neurogenesis associated with serum corticosterone and GABA in the mouse dentate gyrus. *Neurochem Res*. 2011;36(2):250-7.
154. Hawas UW, El-Desoky SK, Kawashty SA, Sharaf M. Two new flavonoids from *Origanum vulgare*. *Nat Prod Res*. 2008;22(17):1540-3.
155. Orhan I, Kartal M, Kan Y, Sener B. Activity of essential oils and individual components against acetyl- and butyrylcholinesterase. *Z Naturforsch [C]*. 2008;63(7-8):547-53.