

# Especies vegetales presentes en la comunidad del País Vasco con principios bioactivos beneficiosos sobre el ritmo del sueño

*Lierni Ugartemendia-Ugalde<sup>1</sup>, Rafael Bravo-Santos<sup>1</sup>, Rafael Tormo-Molina<sup>2</sup>, Javier Cubero-Juárez<sup>1, 3</sup>, Ana Beatriz Rodrigo-Moratinos<sup>1</sup>, Carmen Barriga-Ibars<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Laboratorio de Crononutrición. Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura. Badajoz (España)

<sup>2</sup>Área de Botánica. Departamento de Biología Vegetal y Ciencias de la Tierra. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura. Badajoz (España)

<sup>3</sup>Laboratorio de Educación para la Salud. Departamento de Didáctica de las Ciencias Experimentales. Universidad de Extremadura. Badajoz (España)

Presentado: 26/9/2014

Aceptado: 22/10/2014

## RESUMEN

Las condiciones históricas, climatológicas y edáficas del País Vasco, son las principales causas de que su extensión se vea dominada por 3 formaciones vegetales potenciales: robledales, hayedos y quejigales. Nuestro objetivo fue estudiar qué especies vegetales medicinales presentan evidencias científicas para tratar problemas de sueño. Para ello, se consultó bibliografía y bases de datos referentes a especies sedantes, hipnóticas o ansiolíticas por presentar mecanismos de actuación similares, así como sus principios activos. Se concluye el estudio con la catalogación de 22 especies vegetales del País Vasco como remedios naturales para combatir los problemas del sueño presentes en la sociedad.

**Palabras clave:** plantas, sueño, ritmo circadiano, País Vasco.

## Plant species in Basque Country with positive bioactive principles for sleep rhythm

## ABSTRACT

Historic, climatic and soil conditions of the Basque Country, are the main causes which provokes its extension is mainly dominated by 3 types of potential vegetation: oak, beech and gall. Our objective was focused in researching what plants show scientific evidences to be used within sleep problems. Scientific literature and databases were consulted in those species referenced as sedatives, hypnotics or anxiolytics due they act through similar mechanisms, their bioactive principles were revised too. We conclude this study with 22 plant species in Basque Country as natural sleep inducers to be used in sleep problems in our society.

**Key Words:** plants, sleep, circadian rhythm, Basque Country.

Correspondencia:

Lierni Ugartemendia Ugalde: liugartemendia@gmail.com (Titulada en Nutrición Humana y Dietética)

Rafael Bravo Santos: rbravo@unex.es (Licenciado en Biología con grado y Máster)

## INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente determinadas especies vegetales han estado presentes en la cultura humana debido a sustancias concretas en su composición que, empíricamente, han demostrado ciertos beneficios para el hombre. Entre dichos beneficios, cabe destacar las propiedades medicinales que se ha atribuido a un gran número de plantas a lo largo del tiempo. Desgraciadamente en las últimas dos décadas se ha producido una pérdida importante de los conocimientos tradicionales sobre las plantas medicinales (1); este hecho a su vez contrasta con el creciente interés del mundo académico por conocer los principios bioactivos de las especies consideradas como medicinales (2).

La disciplina de la etnobotánica puede definirse como el estudio de las interrelaciones de los grupos humanos y las especies vegetales (3). Partiendo de esta definición, se observa una alta relación con otras disciplinas científicas como son la farmacología, la química, la nutrición, la toxicología o la agronomía, entre otras muchas, permitiendo de este modo una amplia variedad de enfoques y aplicaciones que han proporcionado una gran cantidad de estudios descriptivos (4).

La Comunidad Autónoma del País Vasco se sitúa en el norte de la Península Ibérica (42° 28' N – 43° 27' N; 1° 44' W – 3° 27' W), el clima distingue tres regiones diferenciadas: la vertiente atlántica al norte, que comprende la totalidad de las provincias de Bizkaia y Gipuzkoa además del norte de Álava, presentando un clima atlántico, moderado en cuanto a las temperaturas y muy lluvioso; la zona media, presentada como zona de transición entre el clima oceánico y el mediterráneo, predominando las características atlánticas, ya que no existe un auténtico verano seco, este predomina en gran parte de Álava; y por último, en el extremo sur, entrando en la depresión del Ebro y la Rioja Alavesa, se pasa a un clima mediterráneo con veranos claramente secos y calurosos e inviernos bastante fríos y de escasas precipitaciones (5). Las diferentes influencias climáticas del territorio, así como las condiciones edáficas, dan lugar así a una gran diversidad de ecosistemas y hábitats dominados principalmente por la familia Fagaceae y entre los que destacan robledales de *Quercus robur* y *Q. petraea*, hayedos y quejigales (6, 7).

Los problemas de sueño son una realidad presente y muy conocida en la sociedad actual. Diversas causas aparecen como precursoras de dichos proble-

mas como son el estrés, ansiedad, depresiones, el envejecimiento o incluso factores psicosociales como pueden ser los turnos rotatorios en el trabajo. Algunos mecanismos del sueño pueden venir dados por la estimulación neuroquímica del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Este aminoácido es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso y juega un papel primordial en la inducción del sueño. La mayoría de las plantas que intervienen en esta vía lo hacen como agonistas de los receptores del GABA (algunos de ellos actúan de modo similar a las benzodiazepinas) o bien sensibilizándolos para señalizar con más intensidad (8, 9). Por otra parte, la existencia de las indolaminas serotonina y melatonina tiene una gran repercusión en la sincronización de los ritmos circadianos, y, consecuentemente, en el ritmo circadiano sueño/vigilia. Además, el triptófano, aminoácido esencial precursor de estas indolaminas, favorece su incremento en los niveles séricos circulantes. La ingesta de estos tres indoles repercute positivamente sobre el sueño debido a su actividad sincronizadora con respecto al medio ambiente, haciéndonos dormir en las horas de oscuridad (10).

Nuestro grupo de investigación ha pretendido reunir todas aquellas plantas espontáneas y subespontáneas, presentes en la Comunidad Autónoma del País Vasco, que científicamente han sido puestas de manifiesto como beneficiosas para el ritmo circadiano del sueño. Asimismo, también hemos querido recoger aquellas especies vegetales que, sin haber sido probados sus efectos, se ha podido corroborar la existencia de moléculas que intervienen tanto en la conciliación como en el mantenimiento del sueño.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha desarrollado la presente investigación bibliográfica partiendo de las plantas catalogadas como medicinales por Vázquez (11) por ser una de las obras más completas de la literatura vasca sobre estas especies vegetales. Posteriormente todas aquellas plantas descritas por sus efectos sedantes, ansiolíticos o hipnóticos, fueron contrastadas en las bases de datos científicas de *Pubmed*, *ScienceDirect* y *Google Scholar*.

Los descriptores empleados consistieron en el género y especie de las plantas estudiadas, así como todas las combinaciones con los descriptores "ansiedad", "hipnótico", "sedante", "sueño", "GABA",

“serotonina” y “melatonina”. Todas estas combinaciones fueron llevadas a cabo tanto en español como en inglés.

Asimismo, todas las especies reunidas en el presente trabajo han sido incluidas bajo los criterios de tener efectos positivos sobre el sueño, mediante su ingesta en animales o en humanos, y siendo contrastado por diversos métodos validados científicamente, mediante estudios psicológicos subjetivos validados, o bien bajo el criterio de que sus principios bioactivos hayan sido probados mediante experimentos *in vivo* (animales o humanos) o *in vitro* (cultivos celulares).

## RESULTADOS

### Familia Asteraceae

La familia de las Compuestas es una de las más extensas de las angiospermas, conteniendo alrededor de 25.000 especies. Se trata de una familia ampliamente distribuida por todo el mundo y que comprende especies con importantes propiedades farmacéuticas (12).

- *Chrysanthemum parthenium* (Matricaria): Planta medicinal utilizada tradicionalmente en el tratamiento de fiebre, migrañas, artritis reumatoide, dolor de estómago y dolor de muelas. Las lactonas sesquiterpénicas (con propiedades antiinflamatorias), los glucósidos flavonoides y los pinenos son los principales componentes de la planta (13). Los derivados del  $\alpha$ -pineno parecen ser los responsables de los efectos sedantes y tranquilizantes de *C. parthenium*, ya que han mostrado tener una buena afinidad a los receptores GABA<sub>A</sub> en el lugar de unión de las benzodiacepinas (14).

- *Matricaria chamomilla* (Manzanilla): Planta muy conocida y utilizada desde la antigüedad en el tratamiento de diversas enfermedades tales como la fiebre del heno, espasmos musculares, insomnio, dolores reumáticos y procesos inflamatorios debido a sus efectos sedantes y espasmolíticos (15, 16). Entre los componentes bioactivos de la manzanilla cabe destacar el flavonoide apigenina. En el estudio realizado por Zanoli y colaboradores en 2000 (17) se demostró que esta es capaz de reducir la actividad locomotora. El efecto sedante puede deberse a que el modo de actuación de la apigenina es análogo a las benzodiacepinas (18, 19).

### Familia Cannabaceae

Una de las especies más representativas de esta familia es *Humulus lupulus*, planta trepadora perenne, nativa de Asia, América del Norte y Europa, cultivada en muchos países para su uso en la elaboración de la cerveza y la industria farmacéutica (20).

- *Humulus lupulus* (Lúpulo): Planta arbustiva de importancia vital para la elaboración de la cerveza, ya que es responsable del sabor y los aromas de esta bebida. Es importante por su acción ansiolítica y sedante. Estos efectos se deben al prenol (2-methyl-3-buten-2-ol) presente en el lúpulo y que sensibiliza los receptores GABA<sub>A</sub> dando lugar a una depresión del sistema nervioso (8). Estudios llevados a cabo en animales y en humanos han puesto de manifiesto que el extracto de lúpulo (animales) o la ingesta de cerveza en la cena (humanos) son capaces de mejorar la latencia de sueño (periodo de inducción del sueño) y la actividad total durante la noche mediante actimetría (8, 9).

### Familia Cupressaceae

Es una familia del grupo de las gimnospermas que está representada principalmente por los géneros *Juniperus* y *Cupressus*. Suelen ser arbustos o árboles de hasta 20 m de longitud perennifolios. Además son característicos en medios desfavorables, como nichos ecológicos no rentables para las angiospermas (21).

- *Juniperus communis* (Enebro): Una de las plantas más utilizadas por los pueblos indígenas de América del Norte con fines medicinales (22). Los principales componentes del aceite esencial son el  $\alpha$ -pineno y el mirceno (23). El mirceno tiene una actividad biológica relacionada con la depresión del sistema nervioso central y se cree que sus efectos radican en la interacción con el sistema serotoninérgico (23-25). El  $\alpha$ -pineno, por el contrario, ha demostrado tener una buena afinidad a los receptores GABA<sub>A</sub> en el sitio de unión de las benzodiacepinas (14). Sin embargo, son necesarios más estudios, tanto en animales como en humanos, para explorar el mecanismo de acción detallado del aceite esencial de *J. communis*.

### Familia Hypericaceae

Entre los cerca de 55 géneros de esta familia taxonómica se incluye *Hypericum*, que contiene más de 450 especies ampliamente distribuidas en Europa, Asia, África del Norte y América del Norte (26).

- *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan): Planta utilizada durante siglos en la medicina tradicional por sus propiedades antidepresivas, antivirales y antibacterianas (27). Su extracto contiene numerosos componentes bioactivos entre los que destacan la hipericina, pseudohipericina, naftodiantronas, isoquercitrina, quercetina y flavonoides (28). Müller y cols. en 1997 (29) demostraron que la actividad antidepresiva de *H. perforatum* se debe tanto a la inhibición de la recaptación de varios neurotransmisores sinaptosomales como son serotonina, noradrenalina y dopamina, como a la modulación de la excitabilidad neuronal mediante la vía glutamatérgica y mecanismos GABAérgicos (29, 30). Se ha visto que interactúa con ciertos medicamentos (anticonvulsivos, digoxina, anticonceptivos orales o ciclosporina) por lo que se aconseja que pacientes que tomen alguno de los medicamentos anteriores suspendan la utilización de *H. perforatum* y pidan consejo profesional (27).

## Familia Juglandaceae

La familia Juglandaceae se encuentra principalmente representada en la comunidad vasca por la especie *Juglans regia*. Este árbol de hojas pinnadas y caducas tiene una gran importancia por sus frutos, muy recomendables nutricionalmente, y por su madera, muy utilizada en ebanistería y carpintería (31).

- *Juglans regia* (Nogal): Los compuestos fenólicos que se encuentran en mayor cantidad en esta especie corresponden a los grupos de las naftoquinonas y los flavonoides. Entre las naftoquinonas, la juglona ha despertado gran interés por sus propiedades químicas (32). Estudios llevados a cabo por Girzu y cols. (33) demostraron la actividad sedante de la juglona obtenida en extractos de hojas sobre roedores utilizando métodos actimétricos. Por otra parte, el contenido nutricional de los frutos está mejor documentado, así como sus efectos beneficiosos sobre la salud entre los que se pueden citar una mayor protección frente a riesgos cardiovasculares y la diabetes, mejoras en el perfil lipídico sanguíneo, reducción del tejido adiposo y antiinflamatorios. Asimismo, en los frutos se han encontrado aminas biógenas inductoras del sueño como son la serotonina y la melatonina en cantidades elevadas, así como en diferentes variedades de nueces (34).

## Familia Lamiaceae

Esta familia comprende alrededor de 4.000 especies. La mayoría de estas presentan aceites esencia-

les y diversos compuestos de importancia a nivel farmacológico, médico, microbiológico y químico (35). El aceite esencial de *Lavandula* es además muy utilizado en perfumería y cosmética (36).

- *Lavandula latifolia* (Lavanda/Espliego): Sugiere como remedio natural excelente para tratar el insomnio y mejorar la calidad del sueño (37). Algunos de sus principales componentes son el linalool y acetato de linalilo. El primero actúa como sedante, ya que inhibe la liberación de acetilcolina y altera la función del canal de iones en la unión neuromuscular, y el segundo tiene acciones narcóticas (38, 39). Se sugiere, por tanto, que el aceite de lavanda modula la neurotransmisión GABAérgica, especialmente sobre los receptores GABA<sub>A</sub>; y que el sistema colinérgico desempeña un papel importante en los efectos analgésicos, antidepresivos y anticonvulsivos de la lavanda. Lo más común, es administrar lavanda vía oral, pero en algunas ocasiones también se utiliza en aromaterapia, en cuyo caso, el aceite de lavanda se puede aplicar directamente sobre la piel, ya que, como el estudio de Jäger y cols. 1992 (40) demuestra, sus componentes se absorben rápidamente a través de esta y son capaces de causar depresión en el sistema nervioso central (37, 39, 40). También se ha demostrado que el uso de la aromaterapia con aceite de lavanda ejerce un efecto similar al de las benzodiacepinas, reduciendo los efectos secundarios de estos fármacos (41). Así pues, los datos existentes hasta el momento sugieren que la terapia con lavanda a corto plazo en ciertos trastornos neurológicos es relativamente segura, sin embargo, deberían realizarse más ensayos clínicos para establecer también la seguridad de su uso a largo plazo (37).

- *Marrubium vulgare* (Marrubio): Planta mediterránea utilizada en el tratamiento de distintas patologías en la medicina tradicional (42). Se ha visto que en el tratamiento con extracto acuoso obtenido de las partes aéreas de la misma se reduce la presión arterial sistólica en ratas espontáneamente hipertensas, a través de un efecto vasodilatador. Los responsables de la actividad vasodilatadora parecen ser el marrubenol y la marrubina (diterpenos labdano furánicos), que inhiben la contracción de la aorta de manera dependiente de concentración (43). Además, el efecto relajante del marrubenol se puede atribuir a su interacción inhibitoria con los canales de Ca<sup>2+</sup> dependientes de voltaje (43). También se ha visto que los posibles efectos analgésicos del extracto de *M. vulgare* pueden estar relacionados con la presencia de esteroides y terpe-

nos (44). Tanto por sus propiedades vasodilatadoras como por las analgésicas se cree que el extracto de *M. vulgare* podría inducir al sueño, y por tanto podría ser útil en el tratamiento del insomnio. Sin embargo, se ve necesaria la realización de más estudios tanto en animales de laboratorio como en humanos para poder corroborarlo.

- *Melisa officinalis* (Melisa): Se ha utilizado en la medicina tradicional durante más de 2 milenios, principalmente como té de hierbas (45). Debido a sus propiedades sedantes y ansiolíticas es muy habitual su uso en trastornos del sueño, ya que reduce la excitabilidad, la ansiedad y el estrés (46). El efecto ansiolítico ejercido parece ser consecuencia de la acción de los ácidos rosmarínico, ursólico y oleanólico, que producen la inhibición del catabolismo de GABA aumentando así la disponibilidad de GABA en el cerebro (47). Sin embargo, también se han encontrado otros componentes con efectos sedantes como son los aldehídos monoterpénidos, flavonoides, compuestos fenólicos y los glucósidos de monoterpénidos, quienes tienen afinidad por los receptores nicotínicos y muscarínicos en el tejido de la corteza cerebral humana, produciendo así efectos anticolinérgicos. Los efectos de *M. officinalis* han mejorado tanto la calidad del sueño en ratones, como el estrés diario en humanos sanos y no se han observado efectos secundarios durante el tratamiento (46-48).

- *Mentha aquatica* (Menta acuática): Es habitual su uso en la medicina tradicional como vermífugo, en el tratamiento de los resfriados o problemas respiratorios y para contrarrestar enfermedades mentales o trastornos del sistema nervioso central (SNC) por los efectos ansiolíticos, anticonvulsivos, relajantes musculares y sedantes de la misma (49, 50). Entre los componentes del aceite esencial de la planta destacan el 1,8-cineol (monoterpeno), el  $\beta$ -cariofileno (sesquiterpeno) y la naringenina (flavonona) (49, 51). Esta última es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y así ejercer un efecto sobre el SNC, además se cree que esta sustancia es la principal causante de los efectos sedantes, ya que posee una elevada afinidad en el sitio de unión de las benzodiazepinas del receptor GABA<sub>A</sub> (50, 52). Aun así, sería oportuno realizar más investigaciones científicas para demostrar las propiedades beneficiosas de *M. aquatica* en la salud humana, ya que en la mayoría de los casos los efectos biológicos han sido probados exclusivamente en modelos in vitro.

## Familia Malvaceae

Las especies del género *Tilia* son árboles típicos de los bosques de hoja caduca del hemisferio norte que suelen crecer en bosques naturales en Europa, Asia, América del Norte y América Central (53).

- *Tilia cordata* (Tila): Planta utilizada en la medicina popular como sedante no narcótico para los trastornos del sueño o la ansiedad. Los flavonoles O-glicósidos de quercetina y kaempferol parecen ser los responsables de la actividad ansiolítica, ya que estos se unen al sitio de unión de las benzodiazepinas en el receptor GABA<sub>A</sub> (54, 55). Además, Cotrim y cols. en 2005 (56), utilizando modelos específicos de comportamiento animal, apoyaron la sugerencia de que el extracto de tila puede reducir la ansiedad de manera similar al diazepam.

## Familia Papaveraceae

Es una familia conocida por la abundancia de alcaloides específicos que poseen sus especies. Por ejemplo, *P. rhoeas* es conocida en la medicina tradicional por los efectos que causan los alcaloides que posee (57).

- *Papaver rhoeas* (Amapola roja): Esta especie es una planta herbácea anual ampliamente distribuida por el mundo y que ha sido utilizada para el tratamiento de la inflamación, diarrea, trastornos del sueño o como analgésico (58). Se caracteriza por tener unos bajos niveles de opiáceos con actividad antidopaminérgica y anticolinérgica (59). Estos alcaloides principalmente son reagina, reagina y papaverina (producen depresión en el sistema nervioso central) y presentan actividad espasmolítica, ansiolítica, hipnótica y sedante con capacidad de disminuir la latencia de sueño a la hora de dormir (60).

## Familia Passifloraceae

El género *Passiflora* contiene alrededor de 500 especies, las cuales se encuentran principalmente en regiones cálidas y tropicales. *Passiflora incarnata*, una de las especies de este género más populares de Europa (61).

- *Passiflora incarnata* (Pasiflora/Pasionaria): Esta especie contiene varios compuestos, entre los que se encuentran los alcaloides, fenoles, flavonoides y compuestos cianogénicos. En algunos experimentos se ha visto que producen mejoras en el tratamiento de



enfermedades como el insomnio, ansiedad, trastorno de hiperactividad y déficit de atención, hipertensión y cáncer (62), ya que las partes aéreas de la planta tienen efectos sedantes, ansiolíticos y antiespasmódicos (61). Esto se puede deber al efecto agonista que ejerce sobre los receptores GABA (63). Varios experimentos han demostrado la mejoría del sueño en animales de laboratorio, como el llevado a cabo por Soulimani y cols. (64), y pusieron de manifiesto que extractos con alcaloides indólicos (harmano, harmina, harmalina, harmol y harmalol), flavonoides (orientina, isoorientina, vitexina e isovitexina) y maltol producían efectos sedantes con disminución locomotora en ratones. Además, el estudio realizado por Ngan y Conduit en 2011 (65) concluye que el consumo de dosis bajas de *Passiflora incarnata*, en forma de té, produce beneficios subjetivos del sueño en adultos sanos a corto plazo, obteniendo pequeñas fluctuaciones en la calidad del sueño. El estudio de Dhawan y cols. (66) demostró que las hojas de esta especie también poseen efectos anticonvulsivos, que pueden ser debidos al aumento de la actividad GABAérgica y a la atenuación de la actividad glutamatérgica (62).

## 54 Familia Primulaceae

Las especies que constituyen esta familia se distribuyen por las zonas templadas y cálidas del Hemisferio Norte. *Primula veris* en concreto es una planta herbácea con hojas dispuestas en roseta, típica de pastizales pobres en nutrientes y bordes de bosques, distribuida desde España hasta Asia oriental (67).

- *Primula veris* (Primavera): Planta medicinal conocida por su actividad expectorante, sedante y relajante resultando útil en estados de insomnio, tensión y excitabilidad nerviosa (68-70). Los triterpenos, los compuestos fenólicos y los flavonoides son los componentes bioactivos principales de *P. veris* (71). Sin embargo, los mecanismos de acción de los mismos no han sido investigados en profundidad, con lo que resultaría útil la realización de más estudios para describir los mismos.

## Familia Rosaceae

Familia muy diversa que contiene alrededor de 2.500 especies y está bien representada en las zonas templadas del hemisferio norte. Un ejemplo de ello es el género *Rosa* L. que comprende numerosas especies originarias de Europa y Asia, varias de las

cuales son invasoras en áreas naturales de diferentes regiones del mundo (72).

- *Rosa canina* (Rosal silvestre): Los frutos de esta planta poseen gran cantidad de vitamina C, con efecto antioxidante, y compuestos fenólicos tales como las proantocianidinas y los flavonoides, los cuales tienen efectos antiinflamatorios (73). En varios estudios realizados en pacientes con osteoartritis se ha visto que tras el tratamiento con extracto de una subespecie de *Rosa canina* ha mejorado el bienestar general de los mismos, incluyendo la mejora en el estado de ánimo y la calidad del sueño (74-77). Por ello, el extracto de esta planta podría ser interesante como nutracéutico (78).

- *Crataegus monogyna* (Majuelo): Ampliamente distribuido por el mundo, el género *Crataegus* consta de 21 especies y engloba algunas de las plantas con un interés medicinal de los primeros en datarse (79), tanto la planta en sí, como sus extractos (80). Uno de sus principales usos ha sido el tratamiento de dolencias cardiovasculares, aunque también se han datado propiedades vasorrelajantes, diuréticas, sedantes, antihipertensivas, o incluso se han comprobado efectos como la bajada de triglicéridos y en el colesterol (total y LDL) (81). A pesar de que hasta los últimos cinco años no se ha conocido mucho sobre la acción sedante del majuelo, han surgido estudios que han puesto de manifiesto la existencia de apigenina, así como otras investigaciones que apuntan a que dicha acción estaría relacionada con la actuación de ciertos compuestos sobre los receptores muscarínicos (81). Recientemente también se ha afirmado que la acción de extractos de majuelo podría actuar de modo similar a los opioides debido a que presenta capacidad analgésica (82).

## Familia Rutaceae

Amplia familia que posee alrededor de 155 géneros con 1.600 especies distribuidas en su mayoría en zonas tropicales y subtropicales. *Citrus* es un género de gran importancia económica, ya que se utiliza tanto en la producción de cítricos como en la obtención de aceites esenciales utilizados en perfumería (83). Debido a su importancia en la horticultura se van produciendo nuevas especies, este es el caso de *Citrus aurantium*, híbrido formado tras cruzar *Citrus maxima* y *Citrus reticulata* (84).

- *Citrus aurantium* (Azahar): Especie utilizada en la medicina popular de distintos países para tra-

tar la ansiedad, el insomnio y como anticonvulsivo. Se ha demostrado que el aceite esencial obtenido a partir de la cáscara de *C. aurantium* tiene efectos sedantes y ansiolíticos (25). Esto puede ser debido a que los compuestos principales de dicho aceite son el limoneno (97,83%) y el mirceno (1,43%), los cuales tienen una actividad biológica relacionada con la depresión del sistema nervioso central (23). En uno de los ensayos realizados en una prueba de campo abierto con ratones, se ha visto que al tratarlos con limoneno o mirceno disminuyen la actividad espontánea, la de cría y la de aseo, y que aumentan el tiempo de sueño por barbitúricos (85). Se cree que sus efectos radican en la interacción que tiene con el sistema serotoninérgico, sin embargo son necesarios más estudios, tanto en animales como en humanos, para explorar el mecanismo de acción detallado del aceite esencial. Además, ninguna de las distintas dosis proporcionadas a los animales causó alteraciones o mostró signos de toxicidad, por lo tanto, el uso de este aceite esencial podría ser útil en la atención médica primaria, tras su previa investigación toxicológica (24, 25).

## Familia Salicaceae

Familia casi cosmopolita que está bien representada en las zonas templadas y frías del hemisferio norte. Uno de los géneros más conocidos de esta familia es *Salix*, género complejo que incluye cerca de 450 especies en todo el mundo (86).

- *Salix babylonica* (Sauce llorón): Las propiedades de todas las plantas de este género se deben a su contenido en ácido acetil salicílico (aspirina), compuesto del que toma su nombre este género taxonómico. El uso farmacológico de la aspirina ha venido siendo como antipirético, analgésico, antiinflamatorio o sedante, entre otros (87).

- *Salix alba* (Sauce blanco): al igual que *S. babylonica* sus efectos se deben al ácido acetil salicílico. Este metabolito es formado en el organismo a partir de la salicilina, que es la sustancia que se encuentra en esta especie y que además le proporciona propiedades antiinflamatorias (88).

## Familia Valerianaceae

La familia *Valerianaceae* es conocida por sus propiedades medicinales. Estas son atribuidas, en su mayor parte, a los aceites esenciales que se concentran

en sus órganos subterráneos. Estos aceites son mezclas complejas constituidas por ésteres terpénicos, monoterpenos, sesquiterpenos y ésteres epoxiidoides. Esta familia taxonómica comprende unas 300 especies repartidas por Europa, Asia, América y África (89).

- *Valeriana officinalis* (Valeriana): Especie utilizada durante muchos años en Europa occidental por sus efectos sedantes e hipnóticos. Los responsables de sus efectos clínicos parecen ser los componentes farmacológicamente activos que posee, entre los que se incluyen los sesquiterpenos, monoterpenos y valepotriatos. El ácido valerínico es un sesquiterpeno que induce la sedación al unirse al lugar de unión de las benzodiazepinas modulando y potenciando la sensibilidad del receptor GABA<sub>A</sub> (90, 91). Además de este, también actúan flavonoides como la 6-metilapigenina y la hesperidina, los cuales se unen al receptor GABA<sub>A</sub> en el lugar de unión de las benzodiazepinas (92, 93). Por último, están los valepotriatos, ésteres presentes en *V. officinalis*, que presentan acción análoga a las benzodiazepinas y han demostrado producir efectos sedantes tanto en ratones como en humanos (94).

## Familia Violaceae

Familia principalmente tropical que posee 22 géneros y más de 930 especies. La familia en su conjunto tiene una distribución cosmopolita, pero casi todos sus géneros son tropicales en ecología y geografía, además de limitarse a un continente o sistema de islas. Aun así existen varias excepciones entre las que se incluye el género *Viola*, el cual es amplio y diverso e incluye especies distribuidas por las regiones templadas y los hábitats de montaña de las regiones tropicales del mundo (95).

- *Viola odorata* (Violeta): Utilizada en la medicina tradicional debido a sus efectos sedantes y antiinflamatorios, con lo que resultaría útil para tratar el insomnio y la migraña (96). De hecho, Rezaie y Monadi en 2013 (97) concluyeron en su estudio que el extracto de *V. odorata* posee mejores efectos sedantes y pre-anestésicos que el diazepam. La melatonina, presente en esta especie, podría ser la molécula responsable de dichas propiedades farmacológicas (96). Sin embargo, se ve necesaria la realización de más estudios para conocer mejor tanto los componentes bioactivos como los mecanismos de acción.

Tabla I. Relación de las plantas con efectos positivos sobre el sueño y los mecanismos implicados en su actuación

Especie	Compuestos activos sobre el ritmo del sueño
<i>Citrus aurantium</i>	limoneno, mirceno (monoterpenos)
<i>Crataegus monogyna</i>	apigenina (flavonas)
<i>Chrysanthemum parthenium</i>	derivados del alfa-pineno (monoterpenos)
<i>Humulus lupulus</i>	prenol (monoterpenos)
<i>Hypericum perforatum</i>	hipericina, pseudohipericina, naftodiantronas, isoquercitrina, quercetina (quinonas y flavonoles)
<i>Juglans regia</i>	juglona (naftoquinonas), aminas biógenas (hormonas y neurotransmisores)
<i>Juniperus communis</i>	mirceno, alfa-pineno (monoterpenos)
<i>Lavandula latifolia</i>	linalool, acetato de linalilo (monoterpenos)
<i>Marrubium vulgare</i>	marrubenol, marrubiina (diterpenos)
<i>Matricaria camomilla</i>	apigenina (flavonoides)
<i>Melisa officinalis</i>	ácidos rosmarínico, ursólico, oleanólico
<i>Mentha aquatica</i>	1,8-cineol (monoterpeno), $\beta$ - cariofileno (sesquiterpeno), naringenina (flavonona)
<i>Papaver rhoeas</i>	readina, reaginina, papaverina (alcaloides)
<i>Passiflora incarnata</i>	harmina (alcaloides), orientina, vitexina (flavonoides)
<i>Primula veris</i>	triterpenos, compuestos fenólicos, flavonoides
<i>Rosa canina</i>	extractos de la planta
<i>Salix alba</i>	ácido acetil salicílico (salicilatos)
<i>Salix babylonica</i>	ácido acetil salicílico (salicilatos)
<i>Tilia cordata</i>	quercetina y kaenferol (flavonoles O-glicósidos)
<i>Valeriana officinalis</i>	ácido valerínico (sequiterpenos), 6-metilapigenina, hesperidina (flavonoides), valepotriatos (ésteres)
<i>Viola odorata</i>	melatonina (hormonas)
<i>Vitis vinifera</i>	melatonina (hormonas)

56

## Familia Vitaceae

La familia *Vitaceae* recoge 14 géneros y unas 700 especies, principalmente lianoides (98). En la comunidad autónoma vasca se encuentran varios géneros, si bien algunos de ellos son solo ornamentales.

- *Vitis vinifera* (Vid): Esta planta es una de las últimas incorporaciones, ya que hasta hace poco no se sabía que las uvas presentan ciertas concentraciones de melatonina (99). Nuestro grupo de investigación demostró que la ingesta de un zumo de uva (variedad *Tempranillo*) incrementaba los niveles del metabolito de excreción urinario de la melatonina: la

6-sulfatoximelatonina (100). Actualmente no hay ninguna publicación de que la ingesta de uvas o zumo de uva tenga repercusiones sobre el sueño, pero teniendo en cuenta que la ingesta continuada de productos ricos en neuromediadores que favorezcan el sueño ha sido probada (8, 10), recomendamos la ingesta de este fruto para mejorar la calidad del sueño.

## CONCLUSIÓN

Con la realización del presente estudio bibliográfico, se pone de manifiesto la presencia de 22 espe-



cies vegetales en el País Vasco pertenecientes a 16 familias taxonómicas que presentan evidencias sobre su repercusión en el ritmo circadiano sueño/vigilia a través de diferentes mecanismos.

## Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por la Junta de Extremadura (Fondos FEDER: GR10003).

## BIBLIOGRAFÍA

- Bérmúdez A, Velázquez D. Etnobotánica médica de una comunidad campesina en el estado de Trujillo, Venezuela: un estudio preliminar usando técnicas cuantitativas. *Rev Fac Farm.* 2002; 44: 2-6.
- Beyra A, León MC, Iglesias E, Ferrándiz D, Herrera R, Volpato G, *et al.* Estudios etnobotánicos sobre plantas medicinales en la provincia de Camagüey (Cuba). *Anales Jard Bot Madrid.* 2004; 61 (2): 185-204.
- Morales R, Tardío J, Aceituno L, Molina M, Pardo M. Biodiversidad y etnobotánica en España. *Mem Soc Esp Hist Nat.* 2011; 9: 157-207.
- Oliveira MA, Velázquez D, Bermúdez A. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia: Revista de Ciencia y Tecnología de América.* 2005; 30 (8): 453-9.
- Palacios I. Los bosques del País Vasco y el cambio climático. En: *Bosques del Mundo, cambio climático & amazonía.* 2011; pp 23-33. ISBN: 978-84-615-6723-2.
- Onaíndia M, Peña L, Amezaga I, Rodríguez- Loinaz G. Evaluación y localización de los servicios de los ecosistemas en la Reserva de Biosfera de Urdaibai-País Vasco. *Servicios ambientales en Reservas de la Biosfera españolas.* 2010; 43-56.
- Loidi J, Biurrun I, Campos JA, García-Mijangos I, Herrera M. La vegetación de la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Leyenda del mapa de series de vegetación a escala 1:50.000.* Ed. Universidad del País Vasco (edición electrónica). 2011. ISBN: 978-84-694-4731-4.
- Franco L, Sánchez C, Bravo R, Rodríguez AB, Barriga C, Cubero J. The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta Physiol Hung.* 2012; 99 (2): 133-9.
- Franco L, Sánchez C, Bravo R, Rodríguez AB, Barriga C, Romero E, *et al.* The sedative effect of non-alcoholic beer in healthy female nurses. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e37290. doi: 10.1371/journal.pone.0037290.
- Bravo R, Matito S, Cubero J, Paredes SD, Franco L, Rivero M, *et al.* Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans. *Age.* 2013; 35: 1277-1285.
- Vázquez G. *Plantas medicinales en el País Vasco.* Editorial Txertoa, 2ª Edición. 2008; ISBN 978-84-7148-264-8.
- Oliva SR, Raimondo FM, Valdés B. Especies ornamentales de la familia Asteraceae cultivadas en las áreas verdes de Sicilia Occidental. *Lagascalia.* 2003; 23: 75-84.
- Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacogn Rev.* 2011, 5 (9): 103-10.
- Jäger AK, Gauguin B, Adersen A, Gudiksen L. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat epilepsy and convulsions. *J Ethnopharmacol.* 2006; 105 (1-2): 294-300.
- Avallone R, Zanoli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochemical Pharmacol.* 2000; 59 (11): 1387-1394.
- Heidari MR, Dadollahi Z, Mehrabani M, Mehrabi H, Pourzadeh-Hosseini M, Behravan E, *et al.* Study of Antiseizure Effects of *Matricaria recutita* Extract in Mice. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1171: 300-4.
- Zanoli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia.* 2000; 71 (1): 117-23.
- Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y, Tokunaga S, Masuoka T, Ohmori A, *et al.* Hypnotic activities of *Chamomile* and *Pasiflora* extracts in sleep- disturbed rats. *Biol Pharm Bull* 2005; 28 (5): 808-10.
- Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: a herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Rep.* 2010; 3 (6): 895-901.
- Radisek S, Majer A, Jakse J, Javornik B, Matousek J. First report of *Hop stunt viroid* infecting hop in Slovenia. *Plant Disease.* 2012; 96 (4): 592.
- Rentería LI, García A. Las coníferas de la Reserva de la Biosfera "La Michilía", Durango, México. *Madera y Bosques.* 1997; 3 (1): 53-70.
- Carpenter CD, O'Neill T, Picot N, Johnson JA, Robichaud GA, Webster D, *et al.* Anti-mycobacterial natural products from the Canadian medicinal plant *Juniperus communis*. *J Ethnopharmacol.* 2012; 143 (2): 695-700.
- Cosentino S, Barra A, Pisano B, Cabizza M, Pirisi FM, Palmas F. Composition and antimicrobial properties of Sardinian *Juniperus* essential oils against foodborne pathogens and spoilage microorganisms. *J Food Prot.* 2003; (7): 1288-91.
- Costa C, Cury TC, Cassetari BO, Takahira RK, Flório JC, Costa M. *Citrus aurantium* L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT<sub>1A</sub>-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC Complem Altem M.* 2013; 13: 42.
- Carvalho-Freitas MIR, Costa M. Anxiolytic and Sedative Effects of Extracts and Essential Oil from *Citrus aurantium* L. *Biol Pharm Bull.* 2002; 25 (12): 1629-33.

26. Asgarpanah J. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Hypericum perforatum* L. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2012; 6: 1387-94.

27. Barnes J, Anderson LA, Phillipson D. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*. 2001; 53 (5): 583-600.

28. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology*. 2001; 153: 402-14.

29. Müller WE, Rolli M, Schäfer C, Hafner U. Effects of *Hypericum* extract (LI160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*. 1997; 30: 102-7.

30. Crupi R, Mazzone E, Marino A, La Spada G, Bramanti P, Battaglia F, et al. *Hypericum perforatum* treatment; effect on behaviour and neurogenesis in a chronic stress model in mice. *BMC Complement Altern M*. 2011; 11 (7).

31. Aleta N, Ninot A, Voltas J. Caracterización del comportamiento agroforestal de doce genotipos de nogal (*Juglans* sp.) en dos localidades de Cataluña. *Investigación Agraria. Sistemas y Recursos Forestales*. 2003; 21 (1); 39-50.

32. Solar A, Colaric M, Usenik V, Stampar F. Seasonal variations of selected flavonoids, phenolic acids and quinones in annual shoots of common walnut (*Juglans regia* L.). *Plant Sci*. 2006; 170: 453-61.

33. Girzu M, Fraise D, Carnat AP, Carnat A, Lamaison JL. High-performance liquid chromatographic method for the determination of juglone in fresh walnut leaves. *J Chromatogr A*. 1998; 805: 315-8.

34. Tapia MI, Sánchez-Morgado JR, García-Parra J, Ramírez R, Hernández T, González-Gómez. Comparative study of the nutritional and bioactive compounds of four walnut (*Juglans regia* L.) cultivars. *J Food Compos Anal*. 2013; 31: 232-7.

35. Velázquez D, Arrijoa E, Tillett S. Usos populares de Lamiaceae en Venezuela. *Acta Bot Venez*. 1995; 18 (1-2): 5-20.

36. Gilani AH, Aziz N, Khan MA, Shaheen F, Jabeen Q, Siddiqui BS, et al. Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *Lavandula stoechas* L. *J Ethnopharmacol*. 2000; 71 (1-2): 161-7.

37. Koulivand PH, Ghadir MK, Gorji A. Lavender and the Nervous System. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; ID 681304.

38. Re L, Barocci S, Sonnino S, Mencarelli A, Vivani C, Paolucci G, et al. Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacol Res*. 2000; 42 (2): 177-82.

39. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Biological Activities of Lavender Essential Oil. *Phytother Res*. 2002; 16: 301-8.

40. Jäger W, Buchbauer G, Jirovetz L, Fritzer M. Percutaneous absorption of lavender oil from a massage oil. *J Soc Cosmet Chem*. 1992; 43 (1): 49-54.

41. Hardy M, Kirk-Smith MD, Stretch DD. Replacement of drug treatment for insomnia by ambient odour. *Lancet*. 1995; 346: 701.

42. Stulzer HK, Tagliari MP, Zampirolo JA, Cechinel-Filho V, Schlemper V. Antioedematogenic effect of marrubiin obtained from *Marrubium vulgare*. *J Ethnopharmacol*. 2006; 108 (3): 379-84.

43. El Bardai S, Wibo M, Hamaide MC, Lyoussi B, Quentin-Leclercq J, Morel N. Characterisation of marrubenol, a diterpene extracted from *Marrubium vulgare*, as an L-type calcium channel blocker. *Br J Pharmacol*. 2003; 140 (7): 1211-6.

44. De Souza MM, de Jesus RAP, Cechinel-Filho V, Schlemper V. Analgesic profile of hydroalcoholic extract obtained from *Marrubium vulgare*. *Phytomedicine*. 1998; 5 (2): 103-7.

45. Pereira RP, Fachinetto R, de Souza Prestes A, Puntel RL, Santos da Silva GN, Heinzmann BM et al. Antioxidant effects of different extracts from *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* and *Cymbopogon citratus*. *Neurochem Res*. 2009; 34 (5): 973-83.

46. Kennedy DO, Wake G, Savelev S, Tildesley NTJ, Perry EK, Wesnes KA, et al. 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. *Neuropsychopharmacol*. 2003; 28: 1871-81.

47. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild- to- moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab*. 2011; 4 (3): 211-8.

48. 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.

49. Stafford GI, Jäger AK, van Staden J. Activity of traditional South African sedative and potentially CNS-acting plants in the GABA-benzodiazepine receptor assay. *J Ethnopharmacol*. 2005; 100 (1-2): 210-5.

50. 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.

51. Esmaili A, Rustaiyan A, Masoudi S, Nadji K. Composition of the essential oils of *Mentha aquatica* L. and *Nepeta meyeri* Benth from Iran. *J Essent Oil Res*. 2006; 18 (3): 263-5.

52. Jäger AK, Almqvist JP, Vangsøe SAK, Stafford GI, Adersen A, Van Staden J. Compounds from *Mentha aquatica* with affinity to the GABA- benzodiazepine receptor. *S Afr J Bot*. 2007; 73 (4): 518-21.

53. Scherl M, Müller T, Kräuter. Chlorophyll Catabolites in Senescent Leaves of the Lime Tree (*Tilia cordata*). *Chem Biodivers*. 2012; 9 (11): 2605-17.

54. Negri G, Santi D, Tabach R. Flavonol glycosides found in hydroethanolic extracts from *Tilia cordata*, a species utilized as anxiolytics. *Rev Bras plantas med.* 2013; 15 (2): 217-24.
55. Aguirre- Hernández E, González- Trujano ME, Martínez AL, Moreno J, Kite G, *et al.* HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. *mexicana*. *J Ethnopharmacol.* 2010; 127 (1): 91-7.
56. Cotrim MD, Figueiredo IV, Cavadas C, Proença da Cunha A, Caramona MM, Macedo TRA. Pharmacological properties of *Tilia europaea* aqueous extract: screening anxiolytic/sedative activity in mice. *Arq Patol.* 2005; 31: 23-9.
57. Preininger V. Chemotaxonomy of Papaveraceae and Fumariaceae. The alkaloids. 1986; 29: 1-50.
58. Zargari A. *Medical Plants*, vol.1. Tehran University, Tehran. 1995; pp.145-150.
59. Sahraei H, Fatemi SM, Pashaei-Rad S, Faghieh-Monzavi Z, Salimi SH, Kamalinegad M. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place reference in mice. *J Ethnopharmacol.* 2006; 103: 420-4.
60. Huerta J. *Amopla Papaver rhoeas* L. *Medicina Naturista.* 2007; 11: 50-5.
61. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejafar M. Preoperative Oral *Passiflora Incarnata* Reduces Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg.* 2008; 106 (6): 1728-32.
62. Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F. Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complem Altern M.* 2007; 7: 26.
63. Elsas SM, Rossi DJ, Raber J, White G, Seeley CA, Gregory WL, *et al.* *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine.* 2010; 17 (12): 940-9.
64. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol.* 1997; 57 (1): 11-20.
65. Ngan A, Conduit R. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality. *Phytother Res.* 2011; 25 (8): 1153-9.
66. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Evaluation of central nervous system effects of *Passiflora incarnata* in experimental animals. *Pharm Biol.* 2003; 41 (2): 87-91.
67. Kéry M, Matthies D, Spillmann HH. Reduced fecundity and offspring performance in small populations of the declining grassland plants *Primula veris* and *Gentiana lutea*. *J Ecol.* 2000; 88 (1): 17-30.
68. Budzianowski J, Morozowska M, Wesolowska M. Lipophilic flavones of *Primula veris* L. from field cultivation and in vitro cultures. *Phytochemistry.* 2005; 66: 1033-9.
69. Okrslar V, Plaper I, Kovac M, Erjavec A, Obermajer T, Rebec A, *et al.* Saponins in tissue culture of *Primula veris* L. *In Vitro Cell Dev Biol Plant.* 2007; 43 (6): 644-51.
70. Poracova J, Zahatnanska M, Blascakova M. The contents of therapeutically effective compounds of cowslip (*Primula veris* L.) from various stands of Levocske Mountains in Eastern Slovakia. *Planta Med.* 2009; 75: 956.
71. Aslam K, Nawchoo IA, Bhat MA, Ganie AH, Aslam N. Ethno-pharmacological review of genus *Primula*. *International Journal of Advanced Research.* 2014; 2 (4): 29-34
72. Damascos MA, Bran D. *Rosa canina* (Rosaceae) nueva cita para la flora de Argentina. *Hickenia.* 2006; 3 (63): 285-8.
73. Daels-Rakotoarison DA, Gressier B, Trotin F, Brunet C, Luyckx M, Dine T, *et al.* Effects of *Rosa canina* fruit extract on neutrophil respiratory burst. *Phytother res.* 2002; 16 (2): 157-61.
74. Rein E, Kharazmi A, Winther K. A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Phytomedicine.* 2004; 11 (5): 383-91.
75. Wenzig EM, Widowitz U, Kunert O, Chrubasik S, Bucar F, Knauder E, *et al.* Phytochemical composition and in vitro pharmacological activity of two rose hip (*Rosa canina* L.) preparations. *Phytomedicine.* 2008; 15 (10): 826-35.
76. Winther K, Apel K, Thamsborg G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Scan J of Rheumatol.* 2005; 34 (4): 302-8.
77. Hodisan T, Socaciu C, Ropan I, Neamtu G. Carotenoid composition of *Rosa canina* fruits determined by thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 1997; 16 (3): 521-8.
78. Christensen R, Bartels EM, Altman RD, Astrup A, Bliddal H. Does the hip powder of *Rosa canina* (rosehip) reduce pain in osteoarthritis patients?: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16 (9): 965-72.
79. Bahorum T, Aumjaud E, Ramphul H, Maheswaree R, Luximon-Ramma A, Trotin F, *et al.* Phenolic constituents and antioxidant capacities of *Crataegus monogyna* (Hawthorn) callus extracts. *Nahrung/Food.* 2003; 47 (3): 191-8.
80. Bahorum T, Trotin F, Vasseur J. Comparative polyphenolic productions in *Crataegus monogyna* callus cultures. *Phytochemistry.* 1994; 37 (5): 1273-6.
81. Salehi S, Long SR, Proteau PJ, Filtz TM. Hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.) extract exhibits atropine-sensitive activity in a cultured cardiomyocyte assay. *J Nat Med.* 2009; 63: 1-8.

82. Can OD, Ozkay UD, Oztürk N, Oztürk Y. Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharm Biol.* 2010; 48 (8): 924-31.

83. Chase MW, Morton CM, Kallunki JA. Phylogenetic relationships of Rutaceae: a cladistic analysis of the subfamilies using evidence from RBC and ATP sequence variation. *Am J Bot.* 1999; 86 (8): 1191-9.

84. Mabberley DJ. A classification for edible *Citrus* (Rutaceae). *Telopea.* 1997; 7 (2): 167- 72.

85. Do Vale TG, Furtado EC, Santos JG, Viana GSB. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Phytomedicine.* 2002; 9 (8): 709–14.

86. Argus GW. Infrageneric Classification of *Salix* (Salicaceae) in the New World. *System Bot Monogr.* 1997; 52: 1-121.

87. Otepka P, Habán M. Cultivation of fast-growing basket willow (*Salix vitaminalis* L.) fertilized with wood ash for energy, remedial and medicinal uses. *Acta fytotechnica et zootechnica, Special Number.* 2011; 49-52.

88. El-Sadek SE, El-Gendy AA, Tohamy MA, Abd El-Aa MA. Anti-inflammatory, antipyretic and analgesic effect of *Achillea millefolium* and *Salix* plants. *Beni Suef Vet Med Res.* 2007; 17 (1) 86-92.

89. Vázquez FM, Gutiérrez M, Cabeza de Vaca M, Blanco J, Márquez F, García D, *et al.* Anotaciones Corológicas y Taxonómicas a la Flora en Extremadura. *Folia Bot Extremaduriensis.* 2009; 4: 59-94.

90. Chow NK, Fretz M, Hamburger M, Butterweck V. Telemetry as a tool to measure sedative effects of a valerian root extract and its single constituents in mice. *Planta Med.* 2011; 77: 795-803.

91. Isetts BJ. Valerian. En *Herbal products: toxicology and clinical pharmacology.* 2007; 55-70. ISBN: 978-1-59745-383-7.

92. Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernández S, Medina JH, Paladini AC. 6-Methylpigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacol Biochem Be.* 2003; 75 (3): 537-45.

93. Fernández S, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacol Biochem Be.* 2004; 77 (2): 399-404.

94. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Muñoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Be:* 1982; 17 (1): 65-71.

95. Feng M. *Floral Morphogenesis and molecular systematics of the family Violaceae.* Ohio University. 2005: 1-279.

96. Ansari M, Rafiee Kh, Yasa N, Vardasbi S, Naimi SM, Nowrouzi A. Measurement of melatonin in alcoholic and hot water extracts of *Tanacetum parthenium*, *Tripleurospermum disciforme* and *Viola odorata*. *DARU J Pharm Sci.* 2010; 18 (3): 173-78.

97. Rezaie A, Monadi A. Evaluation of sedative and pre-anesthetic effects of *Viola odorata* Linn. Extraxt compared with Diazepam in rats. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci.* 2013; 2 (7): 125-31.

98. Charco J, Devesa JA, Ortega-Olivencia A. Árboles y arbustos autóctonos de Extremadura. Editorial: Centro de Investigaciones del Mediterráneo. 2008; ISBN: 978-84-612-5680-8.

99. Vitalini S, Gardana C, Zanzotto A, Simonetti P, Faoro F, Fico G, *et al.* The presence of melatonin in grapevine (*Vitis vinifera* L.) berry tissues. *J Pineal Res.* 2011; 51: 331-7.

100. González-Flores D, Gamero E, Garrido M, Ramírez R, Moreno D, Delgado J, *et al.* Urinary 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity increase after the intake of a grape juice cv. Tempranillo stabilized with HHP. *Food Func.* 2012; 3, 34-9.

60