

بررسی اثر شل‌کنندگی عضلانی، ضداضطرابی و خواب‌آوری عصاره هیدروالکلی صمغ پسته (*Pistacia vera* L.) در موش سوری

تکتم ضیائی^۱، حسین حسین‌زاده^{۲*}

۱- داروساز، بخش فارماکودینامی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی مشهد، مشهد
 ۲- استاد، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی و دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد
 *آدرس مکاتبه: مشهد، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، صندوق‌پستی: ۹۱۷۷۵ - ۱۳۶۵
 تلفن: ۸۸۲۳۲۵۲ (۰۵۱۱)، نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)
 پست الکترونیک: hosseinzadehh@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۶/۶/۲۲

تاریخ تصویب: ۸۹/۳/۲۲

چکیده

مقدمه: صمغ پسته از دیر باز در طب سنتی مورد استفاده بوده است. حالات خواب‌آلودگی از صمغ پسته (*Pistacia vera* L.) در مطالعات قبلی مشاهده شده است.

هدف: در این تحقیق اثرات تزریق داخل صفاقی عصاره هیدروالکلی صمغ پسته بر شلی عضلانی، خواب و اضطراب موش سوری بررسی شد.

روش بررسی: اثر صمغ پسته بر تعادل حرکتی و شل‌کنندگی عضلانی به دو روش میله چرخان و بارفیکس، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق مواد بررسی شد. در آزمون خواب‌آوری، زمان شروع به خواب رفتن و مدت زمان در خواب بودن ۳۰ دقیقه پس از تزریق عصاره‌ها و مواد به روش القاء خواب با تزریق پنتوباریتال انجام شد. رفتارهای حرکتی موش‌ها با آزمون جعبه باز بررسی شد. اثر ضداضطرابی به روش ماز به علاوه‌ای، ۳۰ دقیقه پس از تزریق بررسی شد.

نتایج: نتایج نشان می‌دهد که صمغ پسته در دوزهای ۱ و ۰/۵ - ۰/۲۵ گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری اثرات خواب‌آوری (افزایش در طول خواب در تمام دوزها و کاهش زمان شروع به خواب رفتن در دوز ۱ گرم بر کیلوگرم)، اثر ضداضطرابی در آزمون ماز به علاوه، شل‌کنندگی عضلانی (در آزمون بارفیکس و با دوز ۱ گرم بر کیلوگرم) و کاهش فعالیت حرکتی با تمام دوزها ($p < 0/001$) داشته است.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی صمغ پسته تأثیر مناسبی بر تسهیل روند خواب‌آوری، اثر ضداضطرابی و شلی عضلانی دارد که ممکن است این ترکیب در کاهش اختلالات انقباضی عضلات، بی‌خوابی و اضطراب مؤثر باشد.

کل‌واژگان: صمغ پسته، شلی عضلانی، خواب‌آوری، ضداضطرابی



مقدمه

شل‌کننده‌های عضلات اسکلتی به طور وسیع در جراحی‌ها، شکستگی‌ها و رفع بعضی از انقباضات عضلانی به کار می‌روند [۱]. بیماری‌های وابسته به سن مانند بیماری هانتینگتون (که در اثر تخریب اعصاب رخ می‌دهد) و موارد دیگر نیز باعث اختلالات عضلانی می‌شوند [۲،۳].

بی‌خوابی یکی از مشکلاتی است که بسیاری از مردم به طور مزمن به دلایل مختلف از آن رنج می‌برند [۴]. این مشکل با افزایش سن افزایش می‌یابد که گاهی به خاطر عوارض جانبی داروهایی است که آنها مصرف می‌کنند. اضطراب یکی از معضلاتی است که وابسته به سن نمی‌باشد و بیشتر، خانم‌ها دچار آن هستند [۵].

ترکیبات دارویی مختلفی در ایجاد شلی عضلانی و برطرف شدن انقباضات عضلانی که اغلب دردناک می‌باشند مانند باکوفن، متوکاربامول، دیازپام استفاده می‌شود و برای ایجاد خواب و القاء آن به افراد و کاهش اضطراب اغلب از بنزودیازپین‌ها مانند دیازپام استفاده می‌شود [۶]. ترکیبات ضدحساسیت مانند دیفن هیدرامین و ضدجنون^۱ نیز به این منظور استفاده می‌شوند [۷].

گیاهان دارویی یا اجزا آنها که باعث شلی عضلانی و خواب‌آوری می‌شوند اغلب هر دو اثر را با هم دارند مانند هسته سنجد [۱]، برگ گیاه نوروک^۲ [۸]، شیرین بیان^۳ و ماده سنتتیک از آن به نام کربنوکسولون [۹] تیموکینون به عنوان ماده مؤثره سیاه دانه^۴ [۱۰] *Vervain hastate* [۱۱]، گل ساعتی^۵ [۱۲] *Typhonium flagelliforme* [۱۳]، *Eschscholtzia Acori graminei*، *Corydalis cava californica* *rhizome* [۱۴] *Valeraiana jatamansii* [۱۵] و گیاهان علف چای^۶ [۱۶] و *Scutellaria baicalensis georgi* که باعث کاهش افسردگی، اضطراب و فعالیت حرکتی می‌شوند [۱۷].

گیاه پسته^۱ از تیره پسته^۲ دارای گونه‌های متعددی از جمله *P. terebinthus*، *P. weinmanifolia*، *P. lentiscus*، *P. vera* و *P. chines* می‌باشد که از نظر جغرافیایی در مناطق وسیعی از حوزه مدیترانه و خاورمیانه رویش دارند. گیاه پسته از دیرباز مصارف درمانی مختلفی داشته به طوری که از آن در بیماری‌های گوارشی، اسهال خونی، سردرد و آنفلوانزا استفاده می‌شده است [۱۸،۱۹].

در این بین پسته بومی ایران^۳ دارای توزیع وسیع در ایران بوده و قسمت‌های مختلف آن در طب سنتی مورد استفاده قرار می‌گرفته است که از آن جمله می‌توان به مصرف مغز پسته و پوست آن جهت مصارف غذایی و درمانی زخم معده، سوء هاضمه و استفراغ اشاره کرد. مطالعات انجام شده بر روی گونه‌های مختلف پسته نشان می‌دهند که عصاره برگ‌های *P. weinmannifolia* دارای اثر سمیت سلولی [۲۰]، عصاره گیاه *P. terebinthus* دارای اثرات ضدالتهابی [۲۱]، اسانس و عصاره‌های مختلف گیاه *P. lentiscus* دارای اثرات ضد میکروبی [۱۹] و ضدقارچی [۱۸]، اثر محافظت‌کنندگی در برابر پوسیدگی دندان [۲۲]، اثرات پایین‌آورندگی چربی خون [۲۳] و فشار خون [۲۴]، اثر ضدزخم معده و ضدزخم اثنی‌عشری [۲۵] می‌باشند. این در حالی است که تاکنون مطالعات زیادی در مورد اثرات فارماکولوژیک پسته بومی ایران صورت نگرفته است، فقط اثرات ضددردی و ضدالتهابی و سمیت حاد آن در موش بررسی شده است [۱۰]. در این مطالعات مشاهده شده که حیوانات حالت خواب آلودگی داشته‌اند در نتیجه در مطالعه حاضر، اثرات شل‌کنندگی، خواب‌آوری و ضداضطرابی عصاره صمغ پسته بومی ایران بررسی می‌شود.

مواد و روش‌ها

حیوان

موش‌های نر با محدوده وزنی ۳۰ - ۲۵ گرم از مرکز نگهداری و تکثیر حیوانات دانشکده داروسازی دانشگاه علوم

¹ Pistacia sp.
³ P. vera

² Anacardiaceae

¹ Antipsychotic

³ Glycyrrhiza glabra L.

⁵ Passiflora incarnate L.

² Salvia lerifolia

⁴ Nigella sativa

⁶ Hypericum perforatum



پزشکی مشهد تهیه و استفاده شدند. حیوانات به گروه‌های ۱۰ تایی تقسیم شدند و در قفس‌های مخصوص با شرایط دوره تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته و دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. هیچ‌گونه محدودیت غذایی یا آبی برای حیوانات وجود نداشت.

مواد

مواد مورد بررسی شامل عصاره هیدروالکلی صمغ پسته (با دوزهای ۱، ۵/۰ و ۲۵/۰ گرم بر کیلوگرم)، دیازپام (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، پتوباریتال (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از شرکت Sigma و نرمال سالین + توئین ۸۰ (۱/۰ درصد) (دیازپام و عصاره‌ها در نرمال سالین توئین‌دار حل شدند) بودند. صمغ پسته از تنه درخت پسته به روش تیغ‌زدن از روستای بیدخت گناباد در فصل تابستان، مرداد ماه، جمع‌آوری شد.

عصاره‌گیری

برای عصاره‌گیری از صمغ پسته از روش خیساندن^۱ صمغ در مخلوط آب و اتانول به نسبت ۱ به ۳ به مدت ۴۸ ساعت استفاده شد. پس از این مدت، عصاره‌ها را صاف کرده و به اندازه نصف حجم کل به آن آب اضافه کردیم تا به صورت سوسپانسیون در بیاید. سپس در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد عمل حذف حلال صورت گرفت. پس از حذف حلال باقیمانده عصاره در پلیت‌های شیشه‌ای ریخته و در نور با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک شد. عصاره خشک شده پس از پودر شدن تا هنگام استفاده در یخچال نگهداری شد [۱۰].

آزمون شل‌کنندگی

۱- آزمون میله چرخان^۲

این مطالعه به کمک دستگاه میله چرخان (Rotarod System, 3375-5 TSE) [۲۶] انجام پذیرفت. حیوان بر روی یک میله افقی به قطر ۳ سانتی‌متر در حال چرخش با سرعت اولیه ۱۰ دور در دقیقه قرار داده شده و آموزش

داده شد (۲۴ ساعت قبل). سرعت‌های نهایی میله در مدت ۲۰ ثانیه به ۲۰ دور بر دقیقه افزایش یافت. حیواناتی که توانایی ماندن بر روی میله به مدت ۳۰ ثانیه را نداشتند از آزمون خارج شدند. به طور کلی زمانی که هر حیوان قادر به نگهداری تعادل و باقی‌ماندن بر روی میله در حال چرخش بود، اندازه‌گیری شد. در این آزمون موش با حداکثر زمان ۳۰۰ ثانیه و در فواصل ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق مواد (نرمال سالین به عنوان کنترل منفی، دیازپام و عصاره‌ها)، مورد بررسی قرار گرفت [۹، ۲۷].

۲- آزمون بارفیکس یا عدم گرفتن میله^۱

برای انجام این آزمایش میله فلزی محکم، به طول ۴۵ سانتی‌متر و با قطری مناسب در حد ۲۳ میلی‌متر انتخاب شد به طوری که در حالت عادی موش توانایی گرفتن میله را داشت. این میله از دو طرف توسط گیره به پایه‌ها متصل شد. ارتفاع میله از سطح نباید کمتر از ۳۰ سانتی‌متر باشد. در غیر این صورت موش‌ها تمایل به گرفتن میله را نداشتند و به راحتی خود را رها می‌کنند. در این روش موش‌ها را از طریق دو تا پای خود از میله آویزان کرده و اگر بتواند در مدت ۵ ثانیه برگشته و میله را با دست‌های خود بگیرد، مشخص می‌شود که ماده تجویزی اثر شل‌کنندگی نداشته است. پاسخ مثبت به اثر شل‌کنندگی به صورت از دست دادن توانایی حیوان در گرفتن میله با دست ظاهر می‌شود.

آزمایش فوق فقط بر روی موش‌هایی انجام شد که قبل از تزریق بتوانند میله را با دست‌های خود در مدت ۵ ثانیه بگیرند. این کار جهت افزایش دقت و صحت آزمایش انجام می‌گیرد [۹]. عصاره صمغ پسته، دیازپام و نرمال سالین داخل صفاقی تزریق می‌شوند و ۳۰ و ۶۰ ثانیه بعد از تزریق آنها این آزمون انجام می‌شود.

بررسی اثرات خواب‌آوری

۳۰ دقیقه پس از تزریق مواد به صورت داخل صفاقی (دیازپام، نرمال سالین، صمغ پسته)، پتوباریتال به صورت

¹ Traction test

¹ Maceration

² Rotarod test



کاملاً آرام با درجه حرارت ثابت و روشنایی یکنواخت انجام گرفت [۲۷،۲۹].

بررسی اثرات ضداضطرابی

برای انجام این آزمایش از ماز به علاوه‌ای شکل^۱ استفاده می‌شود که شامل دو بازوی باز (۳۰ × ۵ × ۰/۲۵ سانتی‌متر)، دو بازوی بسته (۳۰ × ۵ × ۱۵ سانتی‌متر) و یک قسمت مرکزی (۵ × ۵ سانتی‌متر) می‌باشد. سیستم از پلکسی گلاس غیرشفاف ساخته شده و در ارتفاع ۶۰ سانتی‌متری زمین قرار دارد. انتهای بازوهای باز دیواره کوتاهی به ارتفاع ۰/۲۵ سانتی‌متر دارد. آزمایش در محیطی کاملاً آرام با درجه حرارت ثابت و روشنایی با نور فلورسنت یکنواخت انجام گرفت [۵،۳۰].

۳۰ دقیقه پس از تزریق مواد به صورت داخل صفاقی (دیاپام، نرمال سالین، صمغ پسته)، آزمون به مدت ۵ دقیقه انجام شد و تعداد ورود به بازوهای بسته و باز به وسیله شمارنده متصل به حسگرهای نوری اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری داده‌ها

داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار (Mean \pm SEM) و درصد پاسخ‌دهی مثبت گزارش شدند. برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه^۲ استفاده و در صورت معنی‌دار بودن نتیجه آن برای مشخص نمودن گروه‌هایی که با یکدیگر تفاوت معنی‌دار دارند از آزمون Tukey-Kramer استفاده شد. برای درصد پاسخ‌دهی مثبت (در آزمون باریفیکس) از تست فیشر^۳ استفاده شد. نتایج با $p < 0/05$ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

آزمون شل کنندگی عضلانی

۱) آزمون میله چرخان

در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق مواد کاهش معنی‌داری در قدرت عضلانی و زمان ماندن بر روی میله در هر ۳ دوز صمغ پسته

داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شد. در این آزمون از پنتوباریتال به عنوان القاء سریع‌تر خواب و داشتن گروه کنترل منفی استفاده و از دیاپام به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. سپس حیوان را بر روی یک سطح نرم و گرم (۳۷ درجه سانتی‌گراد) گذاشتیم. حیوان در این مرحله به صورت کاملاً آرام با چشمان بسته (در یک خواب کاملاً آشکار) به نظر می‌رسید. مشخص‌ترین بازتاب رایتینگ (عدم توانایی برگشتن حیوان به سطح شکمی پس از خواباندن به پشت پس از ۶۰ ثانیه^۱) مدتی پس از تزریق پنتوباریتال شروع شد که این زمان به عنوان زمان شروع اثر^۲ در نظر گرفته شد. پایان زمان خوابیدن هنگامی بود که بازتاب رایتینگ، سه بار پیاپی مثبت شود یعنی حیوان در ظرف کمتر از یک دقیقه برگشته روی پاهای خود می‌ایستد. در بیشتر نمونه‌ها پس از ایستادن روی پاها حیوان شروع به حرکت کرد [۹،۲۸]. در تمام مدت آزمون محیط کاملاً آرام و با روشنایی یکنواخت بود.

تعیین فعالیت حرکتی: آزمون جعبه باز^۳

این آزمایش جهت ارزیابی اثرات صمغ پسته بر رفتار حرکتی^۴ شامل گشتن^۵ و راه رفتن^۶ (در کل خانه‌ها، خانه‌های محیطی و مرکزی)^۷ که مجموعاً فعالیت حرکتی^۸ نامیده می‌شود و برخی شاخص‌های استرئوتیپی و رفتار موش‌ها از جمله تعداد فضله، ایستادن به کمک دیوار، ایستادن روی دویا و لیسیدن (Defecation, Leaning, Rearing, Grooming) انجام گرفته است. برای این منظور از یک جعبه سفید و باز به ابعاد ۳۰ cm × ۱m × ۱m استفاده می‌شود. کف جعبه با خطوط قرمز به ۲۵ خانه مربع شکل تقسیم شده است. در شروع آزمایش حیوان در خانه مرکزی قرار گرفته و طی ۱۰ دقیقه رفتارها و حرکاتش اندازه‌گیری می‌شوند. یک ساعت قبل از شروع آزمایش عصاره صمغ پسته، دیاپام و نرمال سالین با همان دوزهای قبلی تزریق شدند. آزمایش در محیطی

¹ Righting

² Lag time

³ Open field

⁴ Locomotor associated behaviors

⁵ Exploration

⁶ Walk

⁷ Total, Peripheral, Central Locomotion activity

⁸ Locomotion activity

¹ Elevated plus maze

² One-way ANOVA

³ Fiesher's exact test



(۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم) مشاهده شد ($p < 0/001$) و در زمان ۶۰ دقیقه ۲ دوز بالاتر ۱ و ۰/۵ گرم بر کیلوگرم باعث این کاهش شدند (به ترتیب $p < 0/001$ ، $p < 0/01$) (جدول شماره ۱).

پاسخ معنی دار نداشتند (جدول شماره ۲).

آزمون خواب آوری

هر ۳ دوز صمغ پسته (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش معنی دار مدت زمان خوابیدن در موش سوری شدند ($p < 0/001$) ولی فقط دوز ۱ گرم بر کیلوگرم صمغ پسته باعث کاهش معنی دار زمان شروع به خواب رفتن شد ($p < 0/01$) (جدول شماره ۳).

۲) آزمون بارفیکس

دوز ۱ گرم بر کیلوگرم صمغ پسته ۳۰ دقیقه پس از تزریق افزایش معنی داری در درصد عدم توانایی گرفتن میله ایجاد کرد ($p < 0/01$). دوزهای دیگر (۰/۲۵ و ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم)

جدول شماره ۱ - اثر عصاره هیدروالکلی صمغ پسته بر هماهنگی و تعادل حرکات در موش به

روش آزمون میله چرخان

زمان باقیماندن موشها بر روی میله چرخان (ثانیه)		
دقیقه ۶۰	دقیقه ۳۰	
۳۰۰ ± ۰	۲۹۹/۳۶ ± ۰/۶۴	نرمال سالین
۹۰/۳۹ ± ۶/۹۳ ***	۷۱/۳۲ ± ۴/۰۱ ***	دیازپام ۱ mg/kg
۲۶۷/۹۷ ± ۲۱/۳۲	۲۱۹/۶۲ ± ۱۶/۰۵ ***	عصاره ۰/۲۵ g/kg
۲۲۳/۵۵ ± ۲۰/۸۸ **	۲۰۰/۶۱ ± ۱۶/۰۷ ***	عصاره ۰/۵ g/kg
۱۴۷/۲۷ ± ۷/۷۹ ***	۸۷/۴۸ ± ۴/۷۹ ***	عصاره ۱ g/kg

نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار زمان باقیماندن موشها بر روی میله شتابدار (ثانیه) با توجه به اثر عصاره هیدروالکلی صمغ پسته برای ۱۰ موش گزارش شده اند. $p < 0/001$ ، $p < 0/01$ (مقایسه با گروه کنترل، آزمون one way ANOVA و به عنوان تست تکمیلی Tukey-Kramer) تزریق داروها ۳۰ دقیقه قبل از آزمون بوده و آزمون در دقیقه ۶۰ نیز تکرار شده است.

جدول شماره ۲ - اثر شل کنندگی عضلانی عصاره هیدروالکلی

صمغ پسته در موش به روش آزمون میله بارفیکس

درصد عدم گرفتن میله		
دقیقه ۶۰	دقیقه ۳۰	
۰	۰	نرمال سالین
۳۰	۸۰***	دیازپام ۱ mg/kg
۱۰	۲۰	عصاره ۰/۲۵ g/kg
۳۰	۴۰	عصاره ۰/۵ g/kg
۴۰	۷۰**	عصاره ۱ g/kg

نتایج به صورت اثر عصاره هیدروالکلی صمغ پسته بر میزان درصد عدم گرفتن میله برای ۱۰ موش با زمان ختم آزمایش ۵ ثانیه بیان شده اند. $p < 0/001$ ، $p < 0/01$ (مقایسه با گروه کنترل، آزمون Fisher) تزریق داروها ۳۰ دقیقه قبل از آزمون بوده و آزمون در دقیقه ۶۰ نیز تکرار شده است.



جدول شماره ۳- اثر عصاره هیدروالکلی صمغ پسته بر زمان شروع خواب و مدت زمان خواب ایجاد شده در موش توسط پنتوباریتال

مدت زمان خواب (دقیقه)	زمان شروع خواب (دقیقه)	
۳۴/۳۵ ± ۱/۴۸	۶/۵ ± ۰/۳۴	نرمال سالین
***۱۰۷ ± ۲/۸۹	***۳/۲۱ ± ۰/۲۸	دیزایپام ۱ mg/kg
***۵۲/۷ ± ۱/۶۹	۵/۹۴ ± ۰/۲۷	عصاره ۰/۲۵ g/kg
***۱۰۷/۴۵ ± ۳/۸۲	۵/۷ ± ۰/۳۱	عصاره ۰/۵ g/kg
***۱۱۶/۸۵ ± ۳/۵۹	**۴/۹۳ ± ۰/۲۲	عصاره ۱ g/kg

نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار اثر عصاره هیدروالکلی صمغ پسته بر مدت زمان به خواب رفتن و در خواب بودن (دقیقه) برای ۱۰ موش گزارش شده اند. $p < 0/001$ ، $p < 0/01$ ، $p < 0/01$ (مقایسه با گروه کنترل، آزمون one way ANOVA و به عنوان تست تکمیلی Tukey-Kramer) تزریق داروها ۳۰ دقیقه قبل از پنتوباریتال (۳۰ mg/kg) بوده است.

آزمون جعبه‌باز

سنتز پروستاگلاندین و سایر مدیاتورهای التهابی اعمال می‌شود. کاهش دژنراسیون بافتی و تشکیل بافت فیبروتیک و افزایش نفوذپذیری عروق و کاهش ادم نیز مشاهده شده است و می‌تواند باعث کاهش التهاب مزمن شود [۲۴، ۳۱].

با بررسی فیتوشیمیایی ترکیبات موجود در صمغ مشخص شده که تانن و ساپونین به مقدار زیاد و فلاونوئید به مقدار کمتری در عصاره صمغ پسته وجود دارد. تانن‌ها قدرت انحلال خوبی در عصاره هیدروالکلی دارند و ثابت شده اثر ضددردی و ضدالتهابی عصاره به خاطر آنهاست [۱۰]. ساپونین‌ها هم دارای اثرات خواب‌آوری هستند [۳۲، ۳۳، ۳۴]. در مطالعه ما اثرات خواب‌آوری و ضداضطرابی خوبی از عصاره هیدروالکلی صمغ پسته مشاهده است. پس احتمالاً اثرات مرکزی آن مانند دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی (اثر خواب‌آوری) و ضداضطرابی به خاطر وجود تانن و ساپونین موجود در آن می‌باشد. دوزهای مورد استفاده در مطالعه ما با توجه به $LD_{50} = 3/77$ g/kg و حداکثر دوز قابل تحمل ۱ گرم بر کیلوگرم [۱۰]، سمیتی نداشته و خواب‌آلودگی مشاهده شده به خاطر سمیت آن نیست.

با ایجاد استرس تعداد فضله و تعداد حرکت در خانه‌های جعبه باز^۱ و ایستادن روی دویا^۲ افزایش می‌یابد. با کھولت سن این حرکات به جای خانه‌های محیطی، بیشتر در خانه‌های مرکزی صورت می‌گیرند [۲۹]. در مطالعه حرکت در کل

صمغ پسته با هر ۳ دوز (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث کاهش معنی‌دار حرکت در خانه‌های جعبه باز ($p < 0/001$) و ایستادن بر روی دو پا به کمک دیوار شد ($p < 0/001$) و تعداد فضله فقط در ۲ دوز بالا (۱ و ۰/۵ گرم بر کیلوگرم) کاهش معنی‌دار یافت ($p < 0/01$) (شکل شماره ۱ و ۲).

آزمون اضطراب

کاهش معنی‌دار تعداد ورود موش به بازوهای بسته با هر ۳ دوز صمغ پسته (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مشاهده شد ($p < 0/001$) و دوزهای ۱ و ۰/۵ باعث افزایش معنی‌دار تعداد ورود آن به بازوهای باز شدند (به ترتیب $p < 0/01$ ، $p < 0/05$) (جدول شماره ۴).

بحث

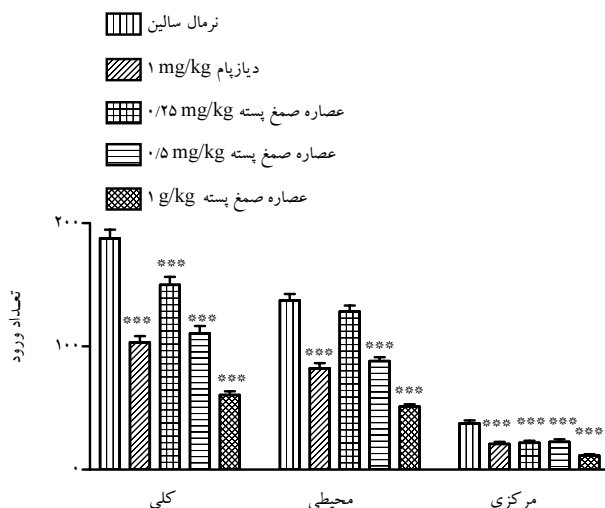
نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که در مجموع صمغ پسته دارای اثرات خواب‌آوری، آرامبخشی و تا حدی شل‌کنندگی عضلانی است.

اخیراً مشخص شده است که عصاره هیدروالکلی صمغ پسته *P. vera*، گونه بومی ایران، اثرات خوبی بر کنترل درد و التهاب در موش سوری دارد. با توجه به نتایج مشخص شده، این گیاه اثر ضددردی مرکزی خود را از طریق تحریک گیرنده‌های اوپیوئیدی و یا آزاد کردن اوپیوئیدهای داخلی اعمال می‌کند [۱۰]؛ همچنین اثر ضدالتهاب و ضد درد محیطی با مکانیسمی غیر از تحریک سیستم اوپیوئیدی و از طریق مهار

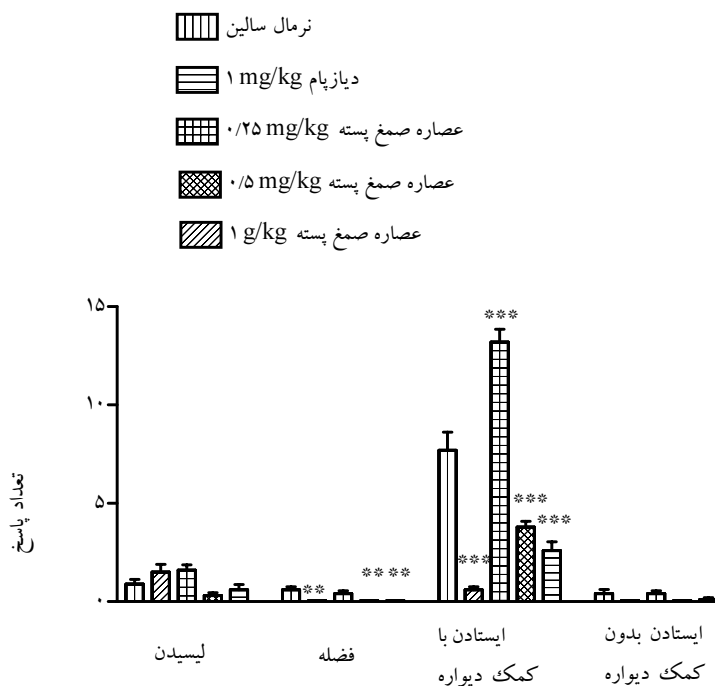
¹ Total locomotion

² Rearing





شکل شماره ۱- اثر عصاره هیدروالکلی صمغ پسته بر فعالیت حرکتی موش [حرکت در کل خانه‌ها (Total)، خانه‌های مرکزی (Central) و محیطی (Peripheral)] طی مدت ۱۰ دقیقه در آزمون جعبه باز، $p < 0.001$ (***) (مقایسه با گروه کنترل، آزمون one way ANOVA و به عنوان تست تکمیلی Tukey-Kramer) داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار برای ۱۰ موش گزارش شده‌اند. تزریق داروها ۶۰ دقیقه قبل از آزمون بوده است.



شکل شماره ۲- اثر عصاره هیدروالکلی صمغ پسته بر فعالیت حرکتی موش [تعداد لیسیدن دست و پا (Grooming)، ایستادن به کمک دیواره (Leaning) و بدون کمک آن (Rearing) و فضله (Defecation)] طی مدت ۱۰ دقیقه در آزمون جعبه باز، $p < 0.001$ (***)، $p < 0.01$ (***) (مقایسه با گروه کنترل، آزمون one way ANOVA و به عنوان تست تکمیلی Tukey-Kramer) داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار برای ۱۰ موش گزارش شده‌اند. تزریق داروها ۶۰ دقیقه قبل از آزمون بوده است.



جدول شماره ۴- بررسی اثر ضداضطراب عصاره هیدرو الکلی صمغ پسته به روش Elevated Plus Maze در موش سفید کوچک نر

بازوهای باز	بازوهای بسته	
۱۲/۶۳ ± ۰/۸	۲۸/۶۲۵ ± ۱/۳۸	نرمال سالین
۱۹/۳۸ ± ۰/۸۸ ***	۱۱ ± ۰/۶۳ ***	دiazepam ۱ mg/kg
۱۲/۵ ± ۰/۵۷	۱۰/۵ ± ۰/۴ ***	عصاره ۰/۲۵ g/kg
۱۵/۷۵ ± ۰/۷۷ *	۷ ± ۰/۶ ***	عصاره ۰/۵ g/kg
۱۷ ± ۰/۷۳ **	۳ ± ۰/۱۹ ***	عصاره ۱ g/kg

نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار اثر عصاره هیدرو الکلی صمغ پسته بر تعداد ورود موش به بازوهای باز و بسته (طی ۵ دقیقه)، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق، در ۸ حیوان گزارش شده است. (آزمون one way ANOVA و به عنوان تست تکمیلی Tukey-Kramer) مقایسه با گروه کنترل ($p < 0.001$), ($p < 0.01$), ($p < 0.05$) انجام شده است.

حرکتی ناشی از تغییرات محیط پاسخ‌های مثبت یا منفی کاذب ایجاد می‌گردد [۳۰]. در این بین گیرنده‌های $GABA_B$ نیز همانند $GABA_A$ می‌توانند دخالت داشته باشند، چرا که آگونیست‌های $GABA_B$ مانند باکلوفن قادر هستند سبب تضعیف رفتاری گردند [۲۹، ۳۸، ۳۹]. در مطالعه ما نیز شاید بتوان گفت تأثیر شل‌کنندگی صمغ پسته نیز از طریق گیرنده‌های $GABA$ باشد. همچنین تضعیف هماهنگی و تعادل در فعالیت حرکتی و کاهش فعالیت حرکتی و ایستادن روی دوپا در آزمون جعبه باز و کاهش اضطراب می‌تواند نتیجه تأثیر آن بر گیرنده‌های $GABA$ و تسهیل عملکرد $GABA$ در نورون‌های حرکتی فوقانی و قشر حرکتی مغز می‌باشد و چون دارای اثرات خواب‌آوری نیز هست شاید بتوان گفت دارای جایگاه مشابهی برای این چند اثر می‌باشد. کاهش ایستادن روی دوپا به طور قابل ملاحظه می‌تواند نتیجه تأثیر مهار صمغ پسته بر کورتکس حرکتی و نورون‌های مسیره‌های حرکتی در نخاع ناشی از تحریک گیرنده‌های $GABA_A$ باشد.

در مجموع با توجه به نتایج مطالعه، می‌توان نتیجه گرفت که صمغ پسته پس از تزریق با تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی و یا محیطی باعث ایجاد خواب (افزایش مدت زمان خوابیدن و کاهش زمان به خواب رفتن)، آرامش و کنترل اضطراب، شلی عضلانی و کاهش حرکات محیطی می‌شود.

خانه‌ها و ایستادن روی دو پا به کمک دیوار^۱ کاهش یافته است. در مطالعات انجام شده، تأثیر Diazepam بر کاهش فعالیت حرکتی گزارش شده است [۳۵]، که در بررسی ما نیز این تأثیر Diazepam تأیید شده و تقریباً مشابه عصاره صمغ پسته می‌باشد. با توجه به این نتایج شاید بتوان گفت که احتمالاً اثر خواب‌آوری و شل‌کنندگی عضلانی با کاهش فعالیت حرکتی مشاهده شده در آزمون جعبه باز هماهنگی داشته، اثر سداتیو عصاره هیدرو الکلی صمغ پسته را تأیید می‌کند.

داروهایی که باعث تضعیف نورون‌های حرکتی فوقانی یا مسیرهای حرکتی نزولی به خصوص نورون‌های حرکتی نخاع می‌شوند می‌توانند موجب شلی عضلات اسکلتی شده و رفلکس‌های کششی تونیک و اسپاسم عضلات اسکلتی را برطرف نمایند [۲۶، ۲۸]. Diazepam دارویی است که با تحریک گیرنده خود در مجموعه گیرنده‌های $GABA_A$ در مسیرهای نورون‌های حرکتی نخاع موجب اثر ضداسپاسمی مفیدی می‌شود [۳۶، ۳۷]. در بررسی‌های انجام شده قبلی ارتباط مستقیم کاهش تعداد کلی حرکات با کاهش اضطراب گزارش شده است. دارویی مانند کلردiazپوکساید باعث افزایش زمان ماندن حیوان در بازوهای باز و افزایش ورود آن به این بازوها می‌شود. با این آزمون می‌توان تغییرات در سطوح مختلف اضطراب را مشخص نمود، اما با کاهش یا افزایش فعالیت

¹ Leaning



تشکر و قدردانی

پزشکی مشهد که در تأمین بودجه این تحقیق دخیل بوده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم

منابع

- Hosseinzadeh H, Ramezani M and Namjo N. Muscle relaxant activity of *Elaeagnus angustifolia* fruit seeds in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2003; 84: 275 - 8.
- Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S, Bian J, Guo L, Farrell LA, Hersch SM, Hobbs W, Vonsattel JP, Cha JH and Friedlander RM. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nature.* 2000; 6: 797 - 802.
- Sugarman MC, Jamasaki TR, Oddo S, Echegojen JC, Murphy MP, Golde TE, Jannatipour M, Ceisring MA and Lafoola FM. Inclusion body myositis like phenotype induced by transgenic over expression of β App in skeletal muscle. *P.N.A.S.* 2002; 99: 6334 - 9.
- Neubauer DN. Pharmacologic approaches for the treatment of chronic insomnia. *Clin. Cornerstone.* 2003; 5: 16 - 27.
- Holmes A, Parmigiani PF, Ferrari PF, Palanza P and Rodgers RJ. Behavioral profile of wild mice in the elevated plus-maze test for anxiety. *Physiol. Behav.* 2000; 71: 509 - 16.
- Wortelboer V, Cohrs S, Rodenbeck A and Reitter E. Tolerability of hypnotosedatives in patients. *Drugs Aging.* 2002; 19: 529 - 39.
- Balogh A. Drug for the treatment of sleep disorders. *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich* 2001; 95: 6 - 11.
- Hosseinzadeh H and Hassanzadeh-Moghaddam A-R. Hypnotic and muscle relaxant effects of *Salvia leriifolia* aqueous leaf extract in mice. *Irn. J. Basic Med. Sci.* 2001; 4: 130 - 8.
- Hosseinzadeh H and Nassiri MA. Anticonvulsant, sedative and muscle relaxant effects of carbenoxolone in mice. *BMC Pharmacol.* 2003; 3: 1.
- Parvardeh S, Niapour M, Nassiri-Asl M and Hosseinzadeh H. Antinociceptive, anti-inflammatory and toxicity effects of *Pistacia vera* extract in mice and rats. *J. Med. Plants* 2002; 1: 59 - 68.
- Akanmu MA, Honda K and Inouci S. Hypnotic effects of total aqueous extracts of *Vervain hastate* (verbenaceae) in rats. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002; 56: 309 - 10.
- Krenn L. Passion flower (*Passiflora incarta* L.) a reliable herbal sedative. *Wein. Med. Wochen Schr.* 2002; 152: 404 - 6.
- Zhing Z, Zhou G, Chen X and Huang P. Pharmacological study on the extracts from *Typhonium flagelliforme* Blume. *Zhong. Yao. Cai.* 2001; 24: 735 - 8.
- Liao JF, Huang SY, Jan JM, Yu LL and Chen CF. Central inhibitory effects of water extract of *Acori graminei* rhizoma in mice. *J. Ethnopharmacol.* 1998; 61: 185 - 93.
- Cao B and Hong GX. Central inhibition action of *Valeriana jatamanssi* Jones. *Zhongguo. Zhong. Yao. Zazhi.* 1994; 19: 40 - 42, 63.
- Meltzer-Brody SE. St. John's wort: Clinical status in psychiatry. *CNS Spectr.* 2001; 6: 835 - 40.
- Huen MS, Hui KM, Leung JW, Sigel E, Baur R, Wong JT and Xue H. Naturally occurring 2'-hydroxyl-substituted flavonoids as high-affinity benzodiazepine site ligands. *Biochem. Pharmacol.* 2003; 66: 2397 - 407.



18. Ali-Shtayeeh MS and Abu Ghdeib SI. Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *Mycoses* 1999; 42: 665 - 72.
19. Magiatis P, Melliou E, Skaltsounis AL, Chinou IB and Milaku S. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Pistachio lentiscus* var. *chia*. *Planta Med.* 1999; 65: 749 - 52.
20. Hou AJ, Peng LY, Liu YZ and Lin ZW. Sun HD Gallotannins and related polyphenols from *Pistacia weinmannifolia*. *Planta Med.* 2000; 66: 624 - 6.
21. Giner-Larza EM, Manez S, Gine-pons RM, Carmen-Recio M and Rios JL. The anti-inflammatory and anti-phospholipase A (2) activity of extracts from lanostane-rich species. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 73: 61 - 9.
22. Koparal E, Ertugrul F and Sabah E. Effect of Chewing gum on plaque acidogenicity. *J. Clin. Pediatr Dent.* 2000; 24: 129 - 32.
23. Bomboi G, Pinna W and Sau F. Total blood lipids and lipoproteins in sheep feed *Pistacia lentiscus*. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1988; 64: 93 - 9.
24. Hunskaar S and Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain.* 1997; 30: 103 - 14.
25. Al-Said M S, Ageel AM, Parmar NS and Taoiq M. Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistachio lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *J. Ethnopharmacol.* 1986; 15: 271 - 8.
26. Dunham NM and Miya TS. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Assoc.* 1957; 46: 208 - 9.
27. Parvardeh S and Hosseinzadeh H. Hypnotic and muscle relaxant activity of thymoquinone, the major active constituent of *Nigella Sativa* L. seeds, and its effects on locomotor activity and motor coordination in mice. *J. Med. Plants* 2003; 2: 17 - 25.
28. Hosseinzadeh H, Ramezani M and Namjo N. Muscle relaxant activity of *Elaeagnus angostifolia* L. fruit seeds in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2003; 84: 275 - 8.
29. Pardon MC, Perez-Diaz F, Joubert C and Cohen-Salmon C. Age dependent effects of a chronic ultramild stress procedure on open field behavior in B6D2F1 female mice. *Physiol. Behav.* 2000; 70: 7 - 13.
30. Dawson GR and Tricklebank MD. Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *Tips* 1995; 16: 33 - 5.
31. Vogel HG and Vogel WH. Drug discovery and evaluation, pharmacological assays. Springer Press. Berlin. 2002, pp: 402 - 3.
32. Block KI, Gyllenhael C and Mead MN. Safety and efficacy of herbal sedatives in cancer care. *Integr. Cancer Ther.* 2004; 3: 128 - 48.
33. Hussain MM, Sokomba EN and Shok M. Pharmacological effects of *Gardenia erubescens* in mice, rats and cats. *Int. J. Pharmacog.* 1991; 29: 94 - 100.
34. Schäfer HL, Schäfer H, Schneider W, Elstner EF. Sedative action of extract combinations of *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. *Arzneimittelforschung.* 1995; 45: 124 - 6.
35. Choleric E, Thomas AW, Kavaliers M and Prato FS. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlorodiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001; 25: 235 - 60.
36. Houghton PI, Zarka R, Delas - Heras B and Hoult RS. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med.* 1995; 61: 31 - 6.
37. Jion ZH, Chen CC, Lu HY, Chu CP, Ng JJ and Yu S. Effects of *Jawey siwu* on rat activity. *Am. J. Chin. Med.* 2001; 29: 509 - 16.
38. Fill SE, Lister RG and Nutt DJ. The anxiogenic action of benzodiazepine antagonists. *Neuropharmacol.* 1982; 21: 1033 - 7.
39. Fill SE and Pellow S. Intrinsic actions of the benzodiazepine receptor antagonists Ro 15-1788. *Psychopharmacol.* 1986; 88: 1-11.

