بررسی اثر ضدافسردگی عصاره آبی و اتانولی دانه خارمریـم در موش سوری

غلامرضا کریمی[1]*، مریم سرادقی کیساری[2]

۱- دانشیار، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی و دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- داروساز

*آدرس مکاتبه: مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق‌پستی: ۹۱۷۷۵ - ۱۳٦۵

تلفن: ٦-۸۸۲۳۲۵۵ (۰۵۱۱)، نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)

پست الکترونیک: gho_karimi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۵/۳/۳۰ **تاریخ تصویب:** ۸٦/۲/۲۵

چکیده

مقدمه: افسردگی یکی از بیماری‌های شایع روانی است که درمان‌های گوناگون برای آن وجود دارد. خارمریم گیاهی است که دارای اثرات فارماکولوژیک مختلف مانند آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب و ضدسرطان است. بر مبنای برخی گزارش‌ها سیلی‌مارین (ماده موثره اصلی موجود در خار مریم) غلظت بعضی نوروترانسمیترها را در مغز افزایش می‌دهد.

هدف: بررسی اثر ضدافسردگی عصاره آبی و اتانولی دانه خارمریم.

روش بررسی: در این تحقیق با استفاده از آزمون شنای اجباری اصلاح شده، اثرات ضدافسردگی عصاره‌های اتانولی (۰/۲٤، ۰/٤۲ و ۰/٦ گرم بر کیلوگرم) و آبی (۰/۷۲، ۱/۲٦ و۱/۸۰ گرم بر کیلوگرم) در موش سوری بررسی گردید.

نتایج: نتایج نشان داد که عصاره اتانولی تاثیری در افزایش زمان بی‌حرکتی ندارد، اما عصاره آبی زمان بی‌حرکتی را در موش سوری افزایش داد.

نتیجه‌گیری: عصاره آبی خارمریم در مدل حیوانی اثر ضدافسردگی دارد.

گل‌واژگان: ضدافسردگی، آزمون شنای اجباری اصلاح شده، خارمریم، سیلی‌مارین

[Downloaded from jmp.ir on 2024-07-17]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.24.5.2]

مقدمه

افسردگی اختلالی شایع است و درمان‌های متعددی چه فارماکولوژیک و چه غیر فارماکولوژیک (روان درمانی، الکتروشوک درمانی، نوردرمانی و نظایر آن) برای آن وجود دارد [۱،۲]. با این حال تحقیقات برای کشف درمان‌های با کارایی بیشتر و یا عوارض جانبی کمتر، هنوز در حال انجام است. در ایجاد اختلالات افسردگی چند عامل با هم دخالت دارند [۲]. برخی از این عوامل عبارتند از: عوامل ژنتیک، عوامل روانی –اجتماعی و عوامل بیولوژیک. یکی از عوامل بیولوژیک ایجاد اختلالات افسردگی، تغییر در میزان نوروترانسمیترهای مونوآمین مغزی است [۱].

خارمریم[1] گیاهی یک ساله یا دو ساله از خانواده کاسنی[2] است که در اروپا و در برخی قسمت‌های ایالات متحده رشد می‌کند [۳]. یکی از ترکیبات شیمیایی این گیاه سیلی‌مارین نام دارد که مخلوطی از سه فلاونولیگنان ایزومری سیلی‌بینین، سیلی‌دیانین و سیلی‌کریستین است [٤]. به طور سنتی از این گیاه برای افزایش ترشح شیر، اختلالات قاعدگی، افسردگی، احتقان کبد، طحال و کلیه‌ها و نظایر آن استفاده شده است [٤]. اثرات فارماکولوژیکی متعددی از جمله اثرات آنتی‌اکسیدانت، ضدالتهاب، ضدسرطان و محافظت سلول‌های کبد در برابر بسیاری از سموم کبدی به این گیاه نسبت داده شده است [۳،٤]. بر مبنای گزارشی از این گیاه می‌توان در درمان افسردگی استفاده نمود [٤]. هم‌چنین نشان داده شده که سیلی‌مارین غلظت نور اپی نفرین، سروتونین و دوپامین را در برخی مناطق مغز موش کوچک، افزایش داده است [۳]. بنابراین در این تحقیق، اثر ضد افسردگی عصاره آبی و اتانولی دانه خارمریم، به روش آزمون شنای اجباری بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

حیوان

موش نر از نژاد BALB/c، با وزن ۳۵ – ۲۵ گرم از پژوهشکده بوعلی تهیه شد. حیوانات در شرایط محیطی ثابت با سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آب و غذای کافی در دسترس حیوانات قرار داشت و حیوانات در گروه‌های ٦ تایی در هر قفس قرار گرفتند. هر حیوان فقط یک‌بار در آزمون استفاده شد.

تهیه عصاره

دانه گیاه خارمریم از بازار تهیه و توسط گروه فارماکوگنوزی شناسایی شد و با شماره ۰٤-۰۳۱۳-۷۰ در هر باریوم دانشکده داروسازی ثبت گردید. برای تهیه عصاره اتانولی، دانه خارمریم به صورت پودر در آمد و بعد از چربی‌زدایی توسط پترولیوم اتر، با اتانول مطلق (۹٦ درجه) با استفاده از دستگاه سوکسله عصاره‌گیری شد. [۵]. برای تهیه عصاره آبی نیز بعد از چربی‌زدایی با پترولیوم اتر، از روش جوشاندن به مدت سی دقیقه استفاده شد [٦]. عصاره‌های حاصل، در دستگاه حذف حلال در خلا، تغلیظ شد و سپس در انکوباتور کاملاً خشک گردید.

آزمون شنای اجباری [۷]

آزمون در یک جلسه و به مدت ٦ دقیقه انجام شد. عصاره آبی (۰/۷۲، ۱/۲٦ و ۱/۸ گرم بر کیلوگرم) و اتانولی (۰/۲٤، ۰/٤۲ و ۰/٦ گرم بر کیلوگرم)، ۳۰ دقیقه و ٦۰ دقیقه قبل از آزمون و ایمی پرامین (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از آزمون به صورت داخل صفاقی (ip) تزریق شد. حلال عصاره‌ها نرمال سالین حاوی ۳ درصد توبین ٦۰ بود. سپس حیوان به آرامی داخل ظرف آزمون (ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر و قطر ۱٤ سانتی‌متر)، حاوی آب با دمای ۱ ± ۲۵ درجه سانتی‌گراد و ۱۵ سانتی‌متر عمق قرار گرفت و مدت زمان بی‌حرکتی حیوان در ٤ دقیقه آخر از ٦ دقیقه زمان آزمون، توسط کرنومتر حساس (با دقت ۰/۰۱ ثانیه) ثبت شد. بی‌حرکتی به این صورت تعریف می‌شود که حیوان در آب، در یک وضعیت عمودی معلق می‌شود و هیچ حرکت اضافی مشاهده نشود، غیر از حرکاتی که لازم است تا سر بالای سطح آب نگاه داشته شود [۸]. در هر گروه ٦ حیوان بررسی شد. همه آزمایش‌ها، در طی فاز روشنایی بین ساعت ۱٦-۹ انجام شد. دما و نور محیط آزمایشگاه، ثابت بود و آزمون در محیط کاملا آرام و بی سر و

[1] *Silybum marianum* L. [2] Asteraceae

[Downloaded from jmp.ir on 2024-07-17]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.24.5.2]

صدا انجام شد. موادی که اثر ضدافسردگی دارند، مدت زمان بی‌حرکتی را در آزمون شنای اجباری کاهش می‌دهند [۹].

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار گزارش و توسط آزمون‌های آنالیز واریانس (ANOVA) و Tukey-Kramer با یکدیگر مقایسه شد.۰/۰۵ > p، معنی‌دار در نظر گرفته شد. جهت رسم شکل‌ها از نرم‌افزار Prism 3.0 استفاده شد.

نتایج

بازده عصاره‌گیری

بازده عصاره الکلی ۱۵/۳۹ درصد و عصاره آبی ۱۱/۹۲ درصد بود.

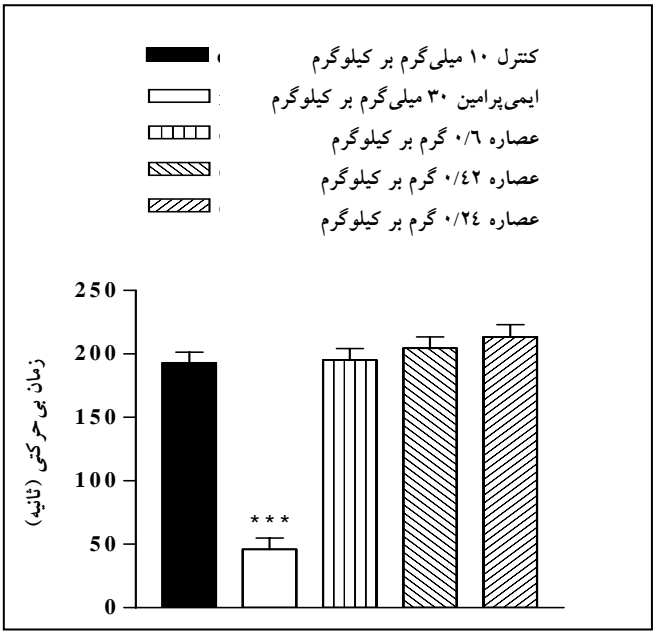
نتایج بررسی اثر ضدافسردگی

تجویز عصاره اتانولی، ۳۰ دقیقه و۶۰ دقیقه قبل از آزمون، در هیچ یک از دوزهای به کار رفته، تاثیری در کاهش مدت زمان بی‌حرکتی نسبت به گروه کنترل نداشت (شکل شماره ۱ و شکل شماره ۲).

دوزهای ۰/۷۲ و ۱/۲۶ گرم بر کیلوگرم عصاره آبی، میزان بی‌حرکتی را به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل کاهش داد، اما تجویز دوز ۱/۸ گرم بر کیلوگرم، ۳۰ دقیقه و ۶۰ دقیقه قبل از آزمون، تاثیری در کاهش مدت زمان بی‌حرکتی نسبت به گروه کنترل نشان نداد (شکل شماره ۳ و ٤).

بحث

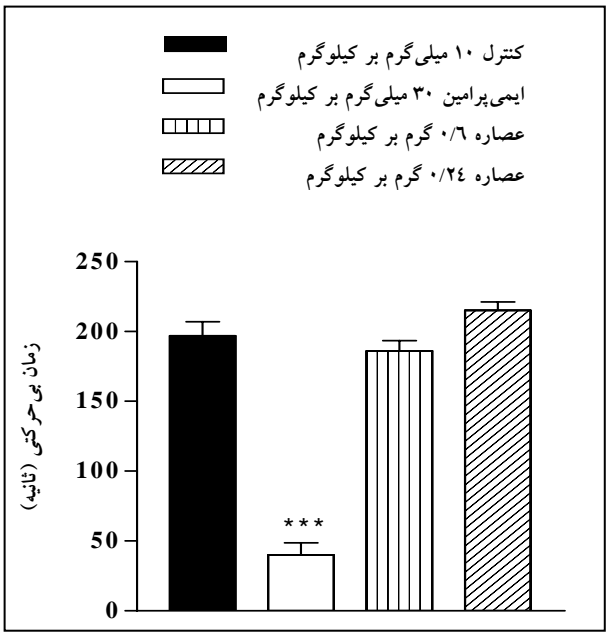
نتایج این بررسی نشان داد که عصاره اتانولی دانه خارمریم، تاثیری در کاهش مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری اصلاح شده نداشت، اما عصاره آبی در دوزهای ۰/۷۲ و ۱/۲٦ گرم بر کیلوگرم، مدت زمان بی‌حرکتی را به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل کاهش داد؛ بنابراین به نظر می‌رسد عصاره اتانولی اثر ضدافسردگی نداشته و عصاره آبی دارای اثر ضدافسردگی باشد.



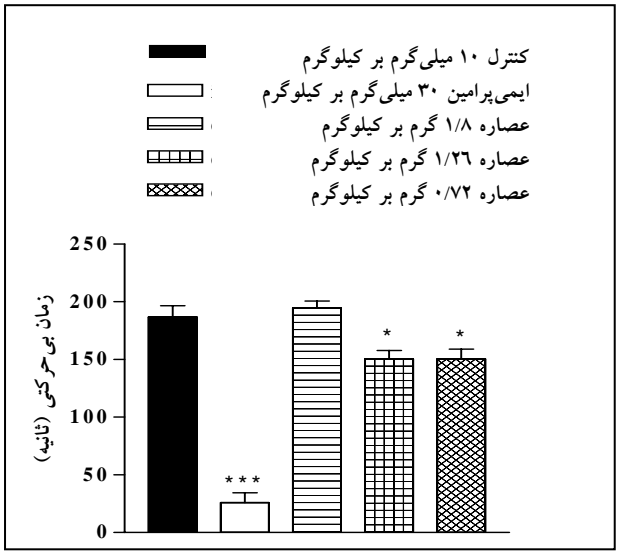
شکل شماره ۱- اثر عصاره اتانولی دانه خارمریم بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری اصلاح شده، ۳۰ دقیقه بعد از تجویز داخل صفاقی عصاره. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار زمان بی‌حرکتی ٦ موش نمایش داده شده است. آزمون Tukey – Kramer، مقایسه با کنترل: ۰/۰۰۱ > p ***

[Downloaded from jmp.ir on 2024-07-17]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.24.5.2]



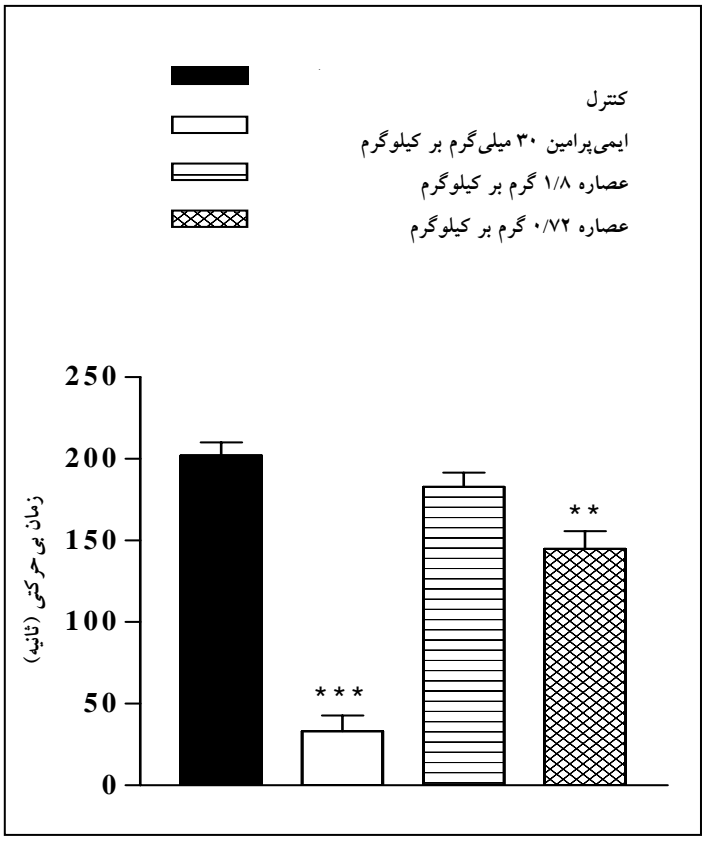
شکل شماره ۲- اثر عصاره اتانولی دانه خارمریم بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری اصلاح شده، یک ساعت بعد از تجویز داخل صفاقی عصاره. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار زمان بی‌حرکتی ٦ موش نمایش داده شده است. آزمون **Tukey – Kramer**، مقایسه با کنترل: *** $p < ۰/۰۰۱$



شکل شماره ۳- اثر عصاره آبی خارمریم بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری اصلاح شده، ۳۰ دقیقه بعد از تجویز داخل صفاقی عصاره. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار زمان بی‌حرکتی ٦ موش نمایش داده شده است. آزمون **Tukey – Kramer**، مقایسه با کنترل: $p < ۰/۰۵$ *، $p < ۰/۰۰۱$ ***

[Downloaded from jmp.ir on 2024-07-17]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.24.5.2]



شکل شماره ٤- اثر عصاره آبی دانه خارمریم بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری اصلاح شده، یک ساعت بعد از تجویز داخل صفاقی عصاره. داده‌ها به صورت میانگین± خطای معیار زمان بی حرکتی ٦ موش نمایش داده شده است. آزمون Tukey – Kramer، مقایسه با کنترل: ۰/۰۱ > p ** و ۰/۰۰۱ > p ***

نتایج یک پژوهش برون‌تنی که اثر اجزای غذایی مختلف از جمله تاکسی فولین (از فلاونوییدهای فعال خارمریم) و سیلی‌مارین را بر فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO) در سلول‌های آستروسیت بررسی کرده است، نشان داد که تاکسی فولین، به طور موثر، فعالیت MAO را مهار می‌کند. سیلی‌مارین نیز فعالیت MAO را مهار می‌کند، اما قدرت اثر آن در مهار MAO، با توجه به مقادیر IC_{50}، کمتر از تاکسی فولین است [۱۱،۱۰].

سیلی‌مارین در آب نامحلول است [٤] و بیشترین بازده آن، در استخراج با اتانول حاصل می‌شود [٥]. اگرچه در استخراج دانه‌های خارمریم با آب جوش، بازده سیلی‌بینین A[1] و سیلی‌بین B[2]، کمتر از استخراج با اتانول است، اما بازده ترکیبات قطبی‌تر مثل تاکسی فولین و سیلی کریستین با آب جوش، در مقایسه با استخراج با اتانول، بیشتر است [٦]. بنابراین به نظر می‌رسد عصاره آبی دانه خارمریم که حاوی تاکسی فولین بیشتری است، اثر ضدافسردگی بهتری نشان داده است، اما عصاره الکلی که غنی از سیلی‌مارین است و تاکسی فولین کمتری دارد، اثر مطلوبی نداشته است. در پژوهشی نشان داده شده که تجویز سیلی‌مارین تاثیری بر روی افزایش غلظت نوروترانسمیترها، در مناطق مختلف مغز موش کوچک، بالاتر از محدوده فیزیولوژیک نداشته است که ممکن است توجیه‌کننده عدم اثر بخشی عصاره الکلی، در بررسی ما باشد [۳].

در بررسی حاضر دوز ۱/۸ گرم بر کیلوگرم عصاره آبی اثر ضدافسردگی نشان نداد. هم‌چنین این دوز اثرات سداتیو زیادی از خود نشان داد و باعث کاهش حرکات حیوان گردید.

[1] Silibinin A
[2] Silibinin B

[Downloaded from jmp.ir on 2024-07-17]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.24.5.2]

آپی ژنین، یکی از فلاونوییدهای دانه خارمریم، لیگاند گیرنده‌های بنزودیازپین مرکزی است و نشان داده شده که فعالیت لوکوموتور را کاهش می‌دهد و اثرات سداتیو ایجاد می‌کند [۱۲،۱۳،۱٤]. بنابراین به نظر می‌رسد عدم پاسخ‌دهی مناسب دوز ۱/۸ گرم بر کیلوگرم عصاره آبی، مربوط به اثرات سداتیو حاصل از آپی‌ژنین باشد.

در مجموع نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که عصاره آبی خارمریم دارای اثر ضدافسردگی است.

منابع

1. Kaplan H and Sadock B. (Translated to persian by Afkari N). Synopsis of Psychiatry. 1st ed. Shahrab Press. IRAN. 2004, pp: 8-97.

2. Kando JC, Wells BG and Hayes PE. Depressive Disorders In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG and Posey LM. *Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach*. 4th ed. McGraw-Hill. New York. 1999, pp: 1142, 1145 - 6.

3. Osuchowski MF, Johnson VJ, He Q and Sharma RP. Alterations in regional brain neurotransmitters by silymarin, a natural antioxidant flavonoid mixture,in BALB/c mice. *Pharm. Biol*. 2004; 42: 384 - 9.

4. DerMarderosian A. The Review of Natural Products. 1st ed. Facts and Comparisons. St. Louis. 2001, pp: 405 - 9.

5. Wallace SN, Carrier DJ and Clausen E. Extraction of nutraceuticals from milk thistle: part II. Extraction with organic solvents. *Appl. Biochem. Biotechnol*. 2003; 105 - 108: 891 - 903.

6. Barreto JF, Wallace SN, Carrier DJ and Clausen EC. Extraction of nutraceuticals from milk thistle: I. Hot water extraction. *Appl. Biochem. Biotechnol*. 2003; 105-108: 881-9.

7. Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, Baker GB and Quirion R. Role of serotonin [5-HT] in the antidepressant-like properties of neuropeptide Y [NPY] in the mouse forced swim test. *Peptides*. 2005; 26: 1394-1400.

8. Bourin M, Colombel MC, Redrobe JP, Nizard J, Hascoet M and Baker GB. Evaluation of efficacies of different classes of antidepressants in the forced swimming test in mice at different ages. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1998; 22: 343-51.

9. Vogel HG. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. 2nd ed. Springer. Berlin. 2002, P: 560.

10. Mazzio EA, Harris N and Soliman KFA. Food constituents attenuate monoamine oxidase activity and peroxide levels in C6 astrocyte cells. *Planta Med*. 1998; 64: 603-6.

11. Quaglia MG, Bossu E, Donati E, Mazzanti G and Brandt A. Determination of silymarin in the extract from the dried *Silybum marianum* fruits by high performance liquid chromatography and capillary electrophoresis. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 1999; 19: 435-42.

12. Avallone R, Zanoli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P and Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem. Pharmacol*. 2000; 59: 1387-94.

13. Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, Medina JH and Paladini AC. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med*. 1995; 61: 213-6.

14. Zanoli P, Avallone R and Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*. 2000; 71: 117-23.

[Downloaded from jmp.ir on 2024-07-17]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.24.5.2]