بررسی اثر ضداضطرابی عصاره‌های آبی و الکلی برگ گیاه نوروزک (*Salvia leriifolia* Benth.) به روش ماز صلیبی شکل (Elevated Plus Maze) در موش

حسین حسین‌زاده[1*]، اقدس دانایی[2]، سیده تکتم ضیایی[3]

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

۲- دامپزشک، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد

۳- داروساز، کارشناس آزمایشگاه فارماکودینامی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

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

تلفن: ۸۸۲۳۲۵۲ (۰۵۱۱)، نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)

پست الکترونیک: hosseinzadehh@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸٦/۱/۲٤ **تاریخ تصویب:** ۸۷/۱/۲٦

چکیده

مقدمه: نوروزک[1] از خانواده نعناع بومی شرق ایران و قسمت‌هایی از افغانستان است. اثرات فارماکولوژی متعدد آن مانند اثر ضددردی، ضدالتهابی، ضدایسکمی، ضدافزایش قند خون، خواب‌آور، شلی عضلانی، ضدزخم معده و ضدتشنج تاکنون مشخص شده است.

هدف: در این تحقیق اثر ضداضطرابی عصاره‌های آبی و الکلی برگ گیاه نوروزک با کمک دستگاه ماز صلیبی شکل[2] بررسی شد.

روش بررسی: از موش‌های سوری نر در ۹ گروه ۱۰ - ۷ تایی برای آزمون‌ها استفاده شد. نیم ساعت قبل از هرآزمون، سه دوز از عصاره‌های آبی و الکلی (mg/kg ٤۰۰، ۲۰۰، ۱۰۰)، دیازپام (با غلظت mg/kg ۱) و نرمال‌سالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. عصاره آبی در نرمال‌سالین و عصاره الکلی در توئین ۸۰ حل شدند. در آزمون بررسی اثر ضداضطرابی تعداد ورود به بازوهای باز و بسته ثبت شد. در آزمایش میله گردان (۳۰ و ٦۰دقیقه پس از تزریق مواد) و جعبه باز (٦۰ دقیقه پس از تزریق مواد) تاثیر عصاره برگ نوروزک بر تعادل حرکتی و فعالیت حرکتی در موش بررسی شد.

نتایج: در آزمون بررسی اثر ضداضطرابی، در بین دوزهای مختلف عصاره‌های آبی و الکلی، فقط عصاره خیسانده الکلی با دوزهای mg/kg ۲۰۰ و ۱۰۰ تعداد ورود به بازوی باز را نسبت به نرمال سالین به طور معنی‌دار افزایش دادند ($p<۰/۰۱$). در بررسی داده‌های به دست آمده از بازوهای بسته مشخص شد که تمامی دوزهای عصاره‌های آبی و الکلی تعداد ورود حیوان را نسبت به نرمال‌سالین به طور معنی‌دار کاهش داده‌اند ($p<۰/۰۰۱$). در آزمون‌های میله چرخان و جعبه باز تمامی دوزهای عصاره‌های آبی و الکلی توانستند باعث کاهش معنی‌دار ($p<۰/۰۰۱$) فاکتورهای فعالیتی، تعادلی و هماهنگی حرکات موش‌ها شوند.

نتیجه‌گیری: عصاره الکلی برگ گیاه نوروزک دارای اثرات ضداضطرابی است و می‌تواند موجب کاهش فعالیت، تعادل حرکتی و اختلال در هماهنگی حرکات موش‌ها شود.

گل‌واژگان: برگ گیاه نوروزک، ضداضطرابی، ماز صلیبی شکل، فعالیت حرکتی، تعادل حرکتی

---

1 *Salvia leriifolia*

2. Elevated Plus maze

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]

مقدمه

اضطراب یک حالت ناخوشایند است و معمولاً یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی است. علایم آن به صورت تاکیکاردی، تعریق، لرزش و تپش قلب و به طور کلی علایم تحریکی سمپاتیک است. معمولاً این حالت در ارتباط با قسمت‌های خاصی از مغز و اختلال در عملکرد نوروترانسمیترهایی مثل NE (نور اپی نفرین)، GABA (گاما آمینو بوتیریک اسید) و 5HT (سروتونین) است. قسمت‌هایی از مغز مانند آمیگدال، لوکوس سرئوس، هیپوکامپ و هیپوتالاموس در این پدیده دخیل هستند [۱] بی‌خوابی یکی از مشکلاتی است که بسیاری از مردم به طور مزمن به دلایل مختلف از آن رنج می‌برند، این مشکل اکثراً با اضطراب افزایش می‌یابد و اکثراً افراد مضطرب از بی‌خوابی رنج می‌برند، از طرفی اغلب داروهای ضداضطراب باعث خواب‌آلودگی می‌شوند [۲،۳].

عملاً اضطراب انواع مختلفی دارد و از دسته‌های دارویی مختلفی جهت درمان استفاده می‌شود. داروهای ضداضطراب شامل بنزو دیازپین‌ها و داروهای هیپنو تیک نسل جدید مانند بوسپیرون هستند [٤]. از متداول‌ترین دسته‌های دارویی استفاده شده جهت درمان اضطراب بنزو دیازپین‌ها هستند که با اتصال به رسپتورهای خود در محل رسپتور GABA باعث تسهیل ورود یون کلرو ایجاد هیپرپلاریزاسیون در سلول می‌شوند [۵].

جنس Salvia از تیره نعناعیان[1] شامل حدود ۹۰۰ گونه است. نوروزک[2] یکی از گونه‌ها این جنس منطقه جغرافیایی رویش آن محدود به شرق ایران و بخش‌هایی از افغانستان و بومی مناطق کویری استان سمنان و جنوب خراسان است. این گیاه در سال ۱۹۸۲ به عنوان فلور گیاهی ایران معرفی شد [٦]. اثرات متعددی از آن شناخته شده است از جمله، اثرات خواب‌آوری و شل‌کنندگی عضلانی با عصاره جوشانده آبی برگ نوروزک [۷]، اثر ضددردی (از طریق گیرنده‌های اوپیوییدی) دانه و ضدالتهابی دانه و برگ [۸،۹]، اثر ضدتشنجی (صرع کوچک) با عصاره آبی و الکلی برگ و دانه [۱۰]، اثر ضدایسکمی با عصاره‌های آبی و الکلی دانه و برگ گیاه نوروزک [۱۱]، اثرات کاهش علایم سندرم محرومیت ناشی از قطع مصرف اوپیوییدها [۱۲].

سایر گونه‌ها نیز بر سیستم اعصاب مرکزی تاثیر داشته‌اند مانند اثرات آرام‌بخشی و خواب‌آوری (*S. guaranitica* [۱۳]، *S. haematodes* [١٤]، *S. miltiorrhiza* [۱۵]، *S. officinalis* [١٦]، *S. sclarea* [۱۷]، *S. triloba* [۱۸])، ضددردی و ضدالتهابی، (*S. aegiptiaca* [۱۹]، *S. aethiopis* [۲۰]، *S. Africana–lutea* [۲۱]، *S. mexicana* [۲۲]، *S. miltiorrhiza* [۲۳]، *S. officinalis* [۲٤])، توهم‌زایی (*S. divinorum* [۲۵])، ضدتشنجی (*S. haematodes* [۲٦]، *S. sclarea* [۱۷])، ضدسندرم محرومیت (*S. miltiorrhiza* [۲۷])، افزایش‌دهندگی حافظه (*S. officinalis* [۲۸])، ضدپارکینسونی (*S. miltiorrhiza* [۲۹])، آنتی‌اکسیدانی (*S. officinalis* [۳۰]).

همان‌طور که ذکر شد در تحقیقات قبلی بر گونه مورد بررسی ما مشاهده شده که حیوانات حالت خواب‌آلودگی داشته‌اند، هم‌چنین سایر تاثیرات این گونه و گونه‌های دیگر از جنس سالویا ما را بر آن داشت تا در بررسی حاضر، اثرات ضداضطرابی این گونه بومی ایران را بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات

۲۱٦ سر موش سفید نر با محدوده وزنی ۳۵ – ۲۵ گرم در مرکز نگهداری و تکثیر حیوانات دانشکده داروسازی تهیه و استفاده شدند. حیوانات در قفس‌های مخصوص با شرایط دوره روشنایی – تاریکی ۱۲/۱۲ ساعته و دمای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. هیچ‌گونه محدودیت غذا یا آب برای حیوانات وجود نداشت.

[1] Labiateae

[2] *Salvia leriifolia* Benth.

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]

مواد

مواد مورد بررسی شامل: عصاره‌های جوشانده آبی و خیسانده الکلی[1] با دوزهای mg/kg ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ که تهیه شد، دیازپام با دوز mg/kg ۱ به صورت آمپول (۱۰ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر) از شرکت شیمی داروی ایران و توئین ۸۰ از شرکت مرک آلمان (با دوز ۱ درصد برای انحلال بهتر دیازپام) خریداری شد. نرمال سالین ۰/۹ درصد شرکت داروپخش ایران برای انحلال خشک شده حاصل از عصاره‌گیری‌ها استفاده شد. تمامی مواد یک‌بار و نیم‌ساعت یا ۱ ساعت قبل از آزمون به صورت داخل صفاقی به موش‌های سوری تزریق شدند.

گروه‌های مورد آزمایش

در این بررسی از گروه‌های پی‌آیند استفاده شد: گروه نرمال‌سالین (کنترل منفی عصاره آبی و هم‌چنین کنترل تویین)، گروه نرمال سالین همراه با تویین ۸۰ (کنترل منفی عصاره الکلی)، گروه دیازپام mg/kg ۱ (کنترل مثبت)، سه گروه عصاره آبی و هم‌چنین سه گروه عصاره الکلی با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. در آزمون اصلی (ضداضطرابی) تعداد حیوانات در هر گروه ۱۰ (۹ گروه =۹۰ موش) و در آزمایش‌های جعبه باز (۹ گروه = ۶۳ موش) و میله چرخان شتاب‌دار (۹ گروه = ۶۳ موش) ۷ سر موش بود.

تهیه گیاه و عصاره‌گیری

گیاه نوروزک از منطقه تربت جام استان خراسان جمع‌آوری شد و توسط مهندس آهی، کارشناس بخش هرباریوم دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، تایید شد (شماره هرباریوم: ۰۵-۱۹۱۲-۱۵۳).

برگ گیاه نوروزک در سایه خشک شده، توسط آسیاب پودر و در شرایط مناسب نگهداری شد. عصاره‌گیری به دو روش جوشانده آبی و خیسانده الکلی انجام گرفت. در عصاره‌گیری به روش جوشانده آبی به ازای هر ۱ گرم پودر، ۳۰ میلی‌لیتر آب مقطر درون بشر ریخته شده و توسط چراغ بونزن به جوش آمد. پس از افزودن پودر گیاه، مخلوط حاصله به مدت ۱۵ دقیقه جوشانده و پس از گذراندن از پارچه تمیز، به کمک قیف بوخنر و کاغذ صافی واتمن شماره ۱ صاف شد. محلول حاصل توسط دستگاه حذف حلال در خلاء (روتاروی) در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد تغلیظ شد. محلول غلیظ باقی‌مانده داخل پلیت شیشه‌ای ریخته شد و بر روی بن ماری ۵۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا آب آن کاملاً تبخیر شده و عصاره خشکی به دست آید [۳۱].

در عصاره‌گیری به روش خیساندن الکلی، پودر گیاه به داخل ارلن مایر منتقل شده و سپس به ازای هر گرم پودر، ۱۰ میلی‌لیتر الکل اتیلیک ۹۶ درجه به آن افزوده شد. مخلوط حاصله به مدت ۷۲ ساعت در دمای آزمایشگاه به آرامی تکان داده شده و پس ازگذراندن از پارچه تمیز، توسط قیف بوخنر صاف و به روش قبلی خشک شد [۳۱].

روش آزمایش

آزمون ماز صلیبی شکل[1]

ماز صلیبی شکل شامل دو بازوی باز (۳۰ × ۵ × ۰/۲۵ سانتی‌متر) و دو بازوی بسته (۳۰ × ۵ × ۱۵ سانتی‌متر) در مقابل هم است که به وسیله یک صفحه مرکزی (۵ × ۵ سانتی‌متر) با هم در ارتباط هستند [۳۲] و به ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار دارد. آزمایش در یک اتاق نیمه تاریک و ساکت انجام شد. در هنگام آزمایش موش به آرامی و با احتیاط بر روی بخش مرکزی دستگاه به طوری که سر موش به طرف بازوی باز باشد [۲]، قرار داده و به مدت ۵ دقیقه تعداد رفت و برگشت‌ها به داخل بازوها ثبت و پس از هربار استفاده دستگاه با پارچه تمیز آغشته به الکل تمیز شد. جهت انجام این آزمایش موش‌ها در گروه‌های ۱۰ تایی بودند.

آزمون جعبه باز، بررسی فعالیت حرکتی[2]

برای ارزیابی اثرات ضداضطرابی مواد در آزمون ماز صلیبی شکل، تغییرات ایجاد شده در فعالیت حرکتی نیز بررسی

[1] *S. leriiifolia* Benth.

[1] Elevated Plus Maze

[2] Open-field Test

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]

می‌شود، زیرا تغییرات در فعالیت حرکتی در پاسخ‌های به دست آمده در آزمون اضطراب تداخل ایجاد می‌کند. به این ترتیب برای این‌که بدانیم عصاره‌های آبی و الکلی روی فعالیت حرکتی حیوان اثر دارد یا نه، این آزمون انجام شد. دستگاه Open-field یک جعبه از جنس چوب و به رنگ سفید با ابعاد ۱۰۰ × ۱۰۰ سانتی‌متر که با خطوط قرمز به ۲۵ مربع با ابعاد ۲۰ × ۲۰ سانتی‌متر تقسیم شده است. دیواره دستگاه ۵۰ سانتی‌متر ارتفاع دارد.

برای شروع آزمایش هر موش در خانه مرکزی قرار گرفته و به مدت ۵ دقیقه رفتارش بررسی می‌شود و پارامترهای Total، Central، Peripheral Locomotion، Grooming، Leaning، Rearing و Defecation بررسی می‌شوند. جهت انجام این آزمون موش‌ها در گروه‌های ۷ تایی تقسیم شدند. یک ساعت پس از تزریق مواد، موش داخل خانه مرکزی دستگاه قرار گرفت و پارامترهای مذکور ثبت شد [۳۳].

آزمون میله چرخان شتاب‌دار[1]

این آزمون برای بررسی تعادل حرکتی و شلی عضلانی استفاده شد. چنانچه دارویی اثرات شل‌کنندگی عضلانی داشته باشد یا باعث کاهش تعادل حرکتی شود، این اثرات در نتایج آزمون اضطراب اختلال ایجاد می‌کند. این دستگاه یک میله افقی به قطر ۳ سانتی‌متر دارد که با سرعت اولیه ۱۰ دور بر دقیقه می‌چرخد، پس از ۲۰ ثانیه سرعت چرخش میله به ۲۰ دور در دقیقه افزایش می‌یابد. ۲٤ ساعت قبل از شروع آزمون موش‌ها آموزش دیدند، موش‌هایی که توانایی قرار گرفتن بر روی میله چرخان را به مدت ۳۰ ثانیه نداشتند از آزمون حذف شدند. در روز آزمون این تست در زمان‌های ۳۰ و ٦۰ دقیقه پس از تزریق مواد انجام شد. موش‌ها در گروه‌های ۷ تایی تقسیم شده بودند. نتایج این آزمون از طریق نرم‌افزار ثبت شد. حداکثر زمان مورد بررسی برای هر حیوان در این آزمون ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد [۳٤].

[1] Rotarod Test

آنالیز آماری داده‌ها

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار گزارش شد. پس از انجام آزمون ANOVA و در صورت معنی‌دار بودن آن از Tukey-kramer Test استفاده شد. نتایج با $p<۰/۰۵$ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

آزمون ماز صلیبی شکل

به دنبال تجویز عصاره‌های الکلی با دوزهای ۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰ تعداد رفت و برگشت‌ها در بازوی باز تفاوت معنی‌داری را نسبت به کنترل منفی (نرمال‌سالین) نشان داد ($p< ۰/۰۱$). در صورتی که عصاره‌های آبی با دوزهای ٤۰۰ mg/kg و ۲۰۰، ۱۰۰ و عصاره الکلی ٤۰۰ mg/kg تفاوتی معنی‌دار نسبت به نرمال‌سالین نشان ندادند. دیازپام با دوز ۱ mg/kg به عنوان کنترل مثبت، تفاوتی معنی‌دار در میزان رفت و برگشت در بازوی باز نسبت به نرمال سالین نشان داده است ($p< ۰/۰۰۱$).

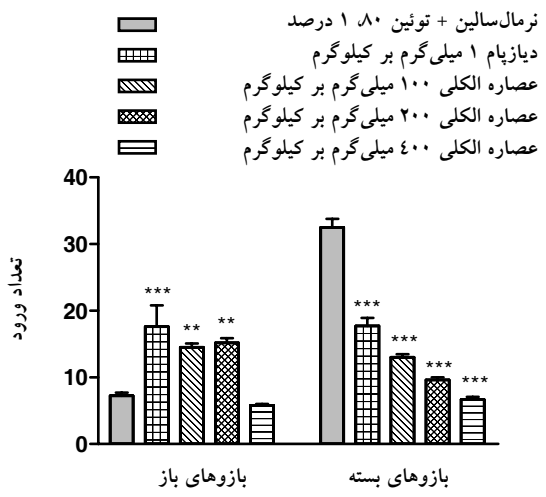
با بررسی داده‌های به دست آمده از تعداد رفت و برگشت در بازوهای بسته، با عصاره‌های آبی و الکلی به طور وابسته به دوز (با دوزهای ٤۰۰ mg/kg و ۲۰۰،۱۰۰) نسبت به کنترل منفی تفاوت معنی‌داری به ثبت رسید ($p< ۰/۰۰۱$). دیازپام با دوز ۱ mg/kg هم تفاوت معنی‌داری ($p< ۰/۰۰۱$) در میزان رفت و برگشت در بازوهای بسته نسبت به کنترل منفی نشان داد (شکل‌های شماره ۲ و ۱).

آزمون میله چرخان

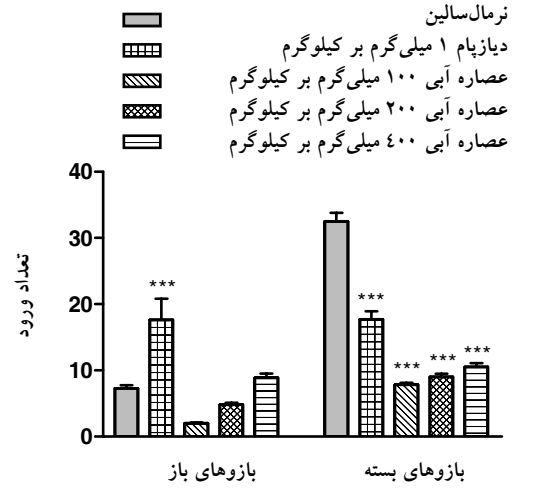
در این آزمایش ۳۰ و ٦۰ دقیقه پس از تزریق عصاره‌های آبی و الکلی به طور وابسته به دوز (با دوزهای ٤۰۰ mg/kg و ۲۰۰، ۱۰۰) زمان باقی ماندن موش‌ها بر روی میله چرخان کاهش یافت، این کاهش در تمامی گروه‌های بررسی شده اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نرمال سالین داشت ($p< ۰/۰۰۱$). این کاهش زمان در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره الکلی بارزتر بود (شکل‌های شماره ٤ و ۳).

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]



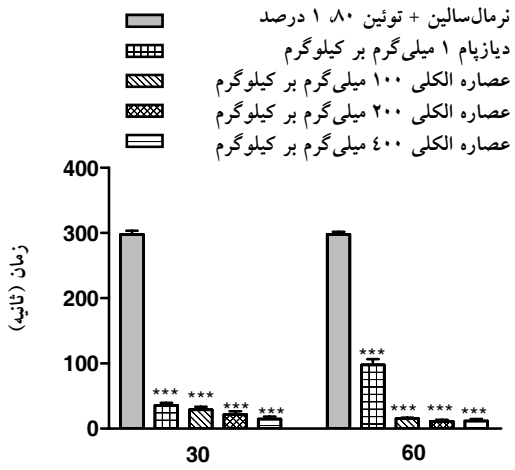
شکل شماره ۱- بررسی اثر ضداضطراب عصاره الکلی نوروزک (mg/kg ۴۰۰ و ۲۰۰، ۱۰۰) به روش ماز صلیبی شکل در موش سوری نر. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار تعداد ورود موش به بازوهای باز و بسته، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق، در ۱۰ حیوان گزارش شده است. (آزمون Tukey-Kramer) مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۰۱ *، p<۰/۰۱ **) انجام شده است.**



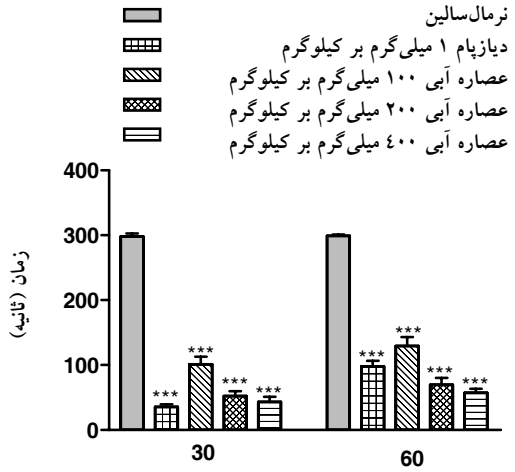
شکل شماره ۲- بررسی اثر ضداضطراب عصاره آبی نوروزک (mg/kg ۴۰۰ و ۲۰۰ ،۱۰۰) به روش ماز صلیبی شکل در موش سوری نر. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار تعداد ورود موش به بازوهای باز و بسته، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق، در ۱۰ حیوان گزارش شده است. (آزمون Tukey-Kramer) مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۰۱*) انجام شده است.**

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]



شکل شماره ۳ – اثر عصاره الکلی نوروزک (mg/kg ٤۰۰ و ۲۰۰، ۱۰۰) بر هماهنگی و تعادل حرکات در موش سوری نر به روش آزمون میله چرخان شتاب‌دار. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار زمان باقی‌ماندن موش‌ها بر روی میله برحسب ثانیه، برای ۷ موش گزارش شده‌اند ۰/۰۰۱ >p (مقایسه با گروه کنترل، آزمون Tukey-Kramer) تزریق داروها ۳۰ دقیقه قبل از آزمون بوده و آزمون در دقیقه ٦۰ نیز تکرار شده است.



شکل شماره ٤- اثر عصاره آبی نوروزک (mg/kg ٤۰۰ و ۲۰۰، ۱۰۰) بر هماهنگی و تعادل حرکات در موش سوری نر به روش آزمون میله چرخان شتاب‌دار. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار زمان باقی‌ماندن موش‌ها بر روی میله برحسب ثانیه، برای ۷ موش گزارش شده‌اند. ۰/۰۰۱ >p* (مقایسه با گروه کنترل، آزمون Tukey-Kramer) تزریق داروها ۳۰ دقیقه قبل از آزمون بوده و آزمون در دقیقه ٦۰ نیز تکرار شده است.**

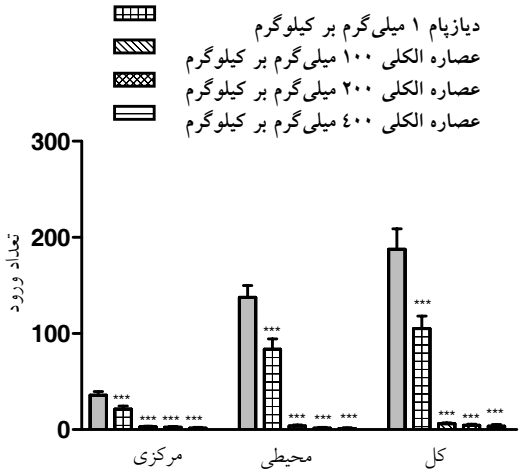
آزمون Open-field

پس از مقایسه نتایج گروه‌های مورد آزمایش با گروه کنترل مشخص شد که تمام مقادیر عصاره‌های آبی و الکلی برگ نوروزک به طور وابسته به دوز، باعث کاهش معنی‌داری در حرکت کلی[1] حیوانات می‌شود (۰/۰۰۱ >p). هم‌چنین این کاهش در حرکات محیطی و مرکزی[2] موش‌ها در تمامی دوزهای استفاده شده، مشاهده شد (شکل‌های شماره ٦ و ٥).

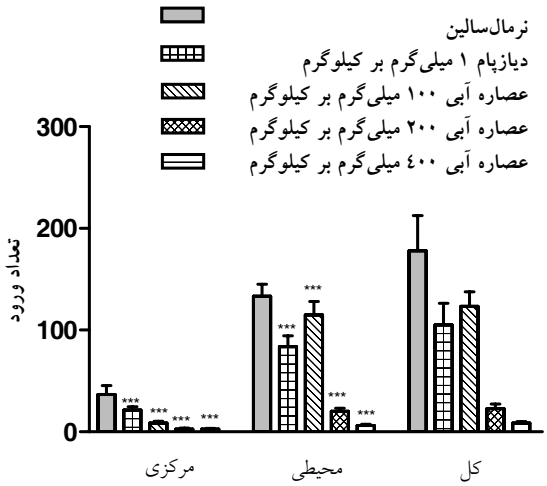
[1] Total Locomotion
[2] Peripheral and Central Locomotion

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]

علاوه بر این عصاره‌های آبی و الکلی برگ نوروزک در تمامی دوزها باعث کاهشی معنی‌دار (p< ۰/۰۰۱) در شاخص Leaning شد و کاهش معنی‌داری در شاخص‌های Rearing و Defecation به دنبال تجویز عصاره‌های الکلی (p< ۰/۰۰۱) مشاهده شد. در حالی‌که در مورد عصاره‌های آبی تنها دوز ۴۰۰ mg/kg باعث کاهش معنی‌دار (p< ۰/۰۵) در سطح شاخص Defecation و در شاخص Rearing شد (p< ۰/۰۰۱). عصاره‌های الکلی و آبی هم‌چون دیازپام تاثیری بر روی Grooming نداشتند، تنها عصاره آبی با دوز ۱۰۰ mg/kg باعث افزایش تعداد Grooming شد (شکل‌های شماره ۸ و ۷).

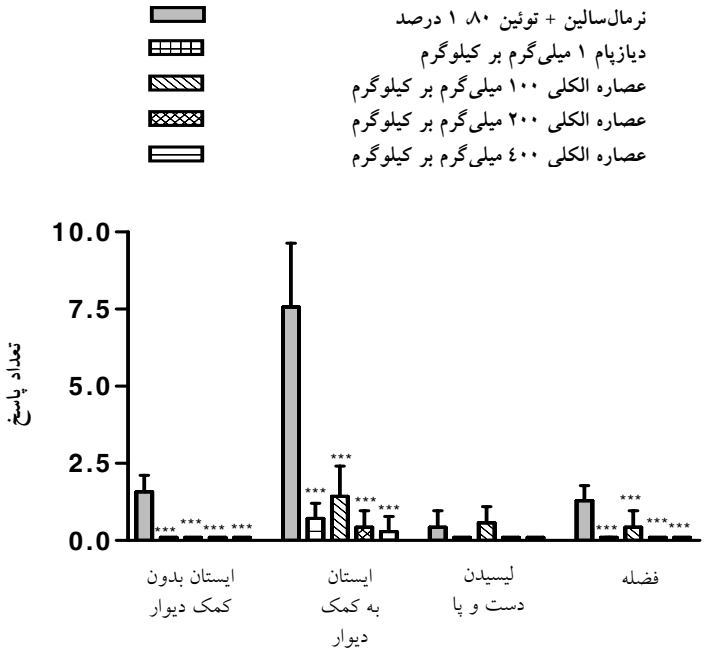


شکل شماره ۵- اثر عصاره الکلی نوروزک (mg/kg ۴۰۰ و۲۰۰، ۱۰۰) بر فعالیت حرکتی موش سوری نر [حرکت در کل خانه‌ها (Total)، خانه‌های مرکزی (Central) و محیطی (Peripheral)] در آزمون جعبه باز، ۰/۰۰۱ >p* (مقایسه با گروه کنترل، آزمون Tukey- Kramer). داده‌ها به صورت میانگین + خطای معیار برای ۷ موش گزارش شده‌اند. تزریق داروها ۶۰ دقیقه قبل از آزمون بوده است.**

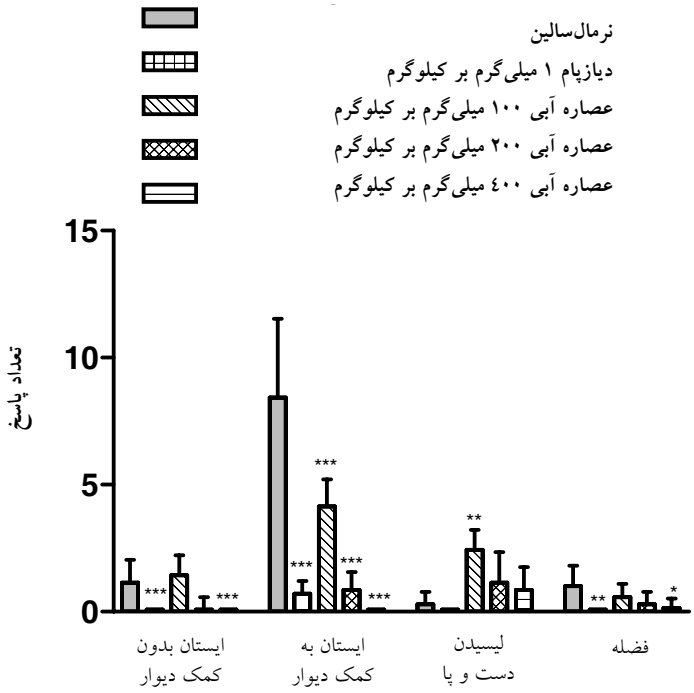


شکل شماره ۶- اثر عصاره آبی نوروزک (mg/kg ۴۰۰ و ۲۰۰، ۱۰۰) بر فعالیت حرکتی موش سوری نر [حرکت در کل خانه‌ها (Total)، خانه‌های مرکزی (Central) و محیطی (Peripheral)] در آزمون جعبه باز، ۰/۰۰۱ >p* (مقایسه با گروه کنترل، آزمون Tukey- Kramer). داده‌ها به صورت میانگین + خطای معیار برای ۷ موش گزارش شده‌اند. تزریق داروها ۶۰ دقیقه قبل از آزمون بوده است.**

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]



شکل شماره ۷- اثر عصاره الکلی نوروزک (mg/kg ۴۰۰ و ۲۰۰، ۱۰۰) بر فعالیت حرکتی موش سوری نر [تعداد لیسیدن دست و پا (Grooming)، ایستادن به کمک دیوار (Leaning) و بدون کمک آن (Rearing) و فضله (Defecation)] در آزمون جعبه باز، ۰/۰۰۱ >p* (مقایسه با گروه کنترل، آزمون Tukey- Kramer). داده‌ها به صورت میانگین + خطای معیار برای ۷ موش گزارش شده‌اند. تزریق داروها ۶۰ دقیقه قبل از آزمون بوده است.**



شکل شماره ۸- اثر عصاره آبی نوروزک (mg/kg ۴۰۰ و ۲۰۰، ۱۰۰) بر فعالیت حرکتی موش سوری نر [تعداد لیسیدن دست و پا (Grooming)، ایستادن به کمک دیوار (Leaning) و بدون کمک آن (Rearing) و فضله (Defecation)] در آزمون جعبه باز، ۰/۰۰۱ >p*، ۰/۰۱ >p**، ۰/۰۵ >p* (مقایسه با گروه کنترل، آزمون Tukey- Kramer). داده‌ها به صورت میانگین + خطای معیاربرای ۷ موش گزارش شده‌اند. تزریق داروها ۶۰ دقیقه قبل از آزمون بوده است.**

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]

بحث

نتایج این بررسی نشان می‌دهد که نوروزک[1] در مجموع دارای اثرات ضداضطرابی و کاهنده فعالیت و تعادل حرکتی است.

اخیراً مشخص شده است که عصاره‌های الکلی و آبی دانه و عصاره آبی برگ گیاه نوروزک دارای اثر ضددردی شبه مورفینی مرکزی است و از طریق نخاع کنترل نمی‌شود [۹]. عصاره آبی و الکلی ریشه گیاه نوروزک عمدتاً حاوی ساپونین و تانن است [۳۵]. تانن‌ها قدرت انحلال خوبی در عصاره هیدروالکلی دارند و ثابت شده اثر ضددرد عصاره به خاطر وجود آن‌ها است [۳٦]. به همین خاطر شاید اثرات مرکزی عصاره آبی و الکلی برگ نوروزک مثل دپرسیون CNS و ضداضطرابی به خاطر تانن‌ها است. ساپونین‌ها نیز دارای اثرات خواب‌آوری و آرام‌بخشی هستند [۳۷]، احتمالاً ساپونین‌ها و تانن‌ها در عصاره برگ نیز باعث کاهش اضطراب، فعالیت و تعادل حرکتی شده باشند، البته عصاره الکلی بیشتر از آبی اثر داشته است، پس شاید ترکیباتی که باعث این تاثیرات شده است، در عصاره الکلی بیشتر باشد. دوزهای استفاده شده در بررسی با توجه به LD_{50}= ۱۹/۵ g/kg، عصاره دانه نوروزک [۹] که می‌تواند تا حدی سمیت بسیار کم عصاره برگ را نیز نشان دهد، سمیتی ندارند و خواب‌آلودگی و کاهش فعالیت مشاهده شده به خاطر سمیت آن‌ها نیست.

برخی گونه‌های جنس سالویا از جمله *S. miltiorrhiza* غلظت ATP و احتمالاً متابولیت آن، آدنوزین را در مغز افزایش می‌دهد [۳۸]، ماده‌ای خواب‌آور به نام miltrion دارد [۱۵] و ممکن است اثرات ضداضطراب و خواب‌آور عصاره گونه گیاهی مورد بررسی ما نیز به خاطر وجود همین ترکیب یا مواد مشابه دیگر باشد (البته عصاره الکلی اثرات ضداضطرابی و عصاره آبی اثرات خواب‌آوری بیشتری داشته است. هم‌چنین اثرات خواب‌آوری عصاره آبی برگ نوروزک نیز قبلاً ثابت شده است که می‌تواند مشاهده اثرات کاهندگی فعالیت حرکتی و اضطراب و افزایش آرامش‌دهندگی مورد مطالعه ما را تایید کند. هم‌چنین اثرات شل‌کنندگی عضلانی مشاهده شده در بررسی ما با عصاره‌های الکلی و آبی، با بررسی قبلی که این اثر را در عصاره آبی برگ این گیاه ثابت نموده تایید می‌شود [۷]. هم‌چنین این گیاه باعث کاهش سندرم محرومیت ناشی از قطع مصرف اوپیوییدها می‌شود [۱۲] که می‌تواند این اثر را از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی داشته باشد که در دانه نوروزک به اثبات رسیده است [۹] و یا می‌تواند به خاطر افزایش آدنوزین در مغز نیز باشد [۱۲،۳۸] که این مشاهدات اثرات دپرسیون CNS توسط گیاه نوروزک را نشان می‌دهند.

ورود به بازوهای باز با دوزهای کمتر ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره الکلی افزایش و با تمام دوزهای عصاره الکلی ورود به بازوهای بسته کاهش می‌یابد؛ هم‌چنین با تمام دوزهای عصاره آبی ورود به خانه‌های بسته کاهش می‌یابد، اما در مورد ورود به خانه‌های باز تغییر معنی‌داری رخ نمی‌دهد که شاید این به خاطر کاهش Total locomotion و اثرات خواب‌آوری باشد نه عدم تاثیر به اضطراب. این کاهش ورود به خانه‌های بسته در بعضی موارد بیشتر از دیازپام بوده است؛ بررسی‌های قبلی انجام شده نیز ارتباط مستقیم بین کاهش Total locomotion و اضطراب در ماز صلیبی شکل را گزارش کرده‌اند [۳۹]. با ایجاد دسترسی تعداد فضله، تعداد حرکت در خانه‌های جعبه باز، ایستادن به کمک دیوار[1] و بدون کمک دیوار[2] افزایش می‌یابد [٤۰]. داروهای بنزودیازپینی مانند دیازپام باعث افزایش زمان ماندن حیوان در بازوهای باز و افزایش ورود به این بازوها می‌شوند [۳۹]. در بررسی ما ایستادن بدون کمک دیوار، با کمک دیوار، فضله[3] و حرکت کلی حیوان کاهش یافته که با توجه به مطالب ذکر شده می‌تواند نشانه کاهش اضطراب باشد.

اثرات ضدتشنجی عصاره برگ و دانه نوروزک می‌تواند احتمالاً تاییدی بر اثر شبه بنزودیازپینی این گیاه در کاهش اضطراب، فعالیت، تعادل حرکتی و شلی عضلانی باشد [۱۰]. کاهش تعادل حرکتی و قدرت عضلانی با عصاره‌های مورد

[1] S. *leriifolia Benth.*

[1] Leaning
[2] Rearing
[3] Defecation

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]

بررسی ما متناسب با دیازپام است و دیازپام نیز از طریق تحریک گیرنده‌های GABA موجب اثر ضداسپاسمی می‌شود [٤١]. شاید بتوان گفت تاثیرات شل‌کنندگی عضلانی عصاره برگ نوروزک در بررسی ما نیز از طریق تحریک گیرنده‌های GABA باشد. هم‌چنین تضعیف هماهنگی و تعادل در فعالیت حرکتی و کاهش Locomotion activity، Rearing و Leaning در آزمون جعبه باز و کاهش اضطراب می‌تواند نتیجه تاثیر آن بر گیرنده‌های GABA و تسهیل عملکرد GABA در نورون‌های قشر حرکتی مغز باشد [٣٣،٤١].

نتیجه‌گیری کلی

در مجموع با توجه به نتایج بررسی، می‌توان نتیجه گرفت که عصاره الکلی و یا آبی نوروزک از طریق تاثیر به سیستم اعصاب مرکزی و دپرسیون این سیستم از طریق تحریک سیستم گابارژیک باعث ایجاد آرامش، خواب‌آلودگی و کاهش اضطراب و فعالیت حرکتی می‌شود، با توجه به سمیت کم این گیاه شاید بتوان در آینده، بعد از بررسی‌های تکمیلی و انسانی و مشاهده نتایج سمیت، نوروزک را به عنوان یک داروی گیاهی برای کنترل اضطراب پیشنهاد نمود.

منابع

1. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed. McGraw Hill press. New york. 2001, pp: 120 - 5.

2. Holmes A, Parmigiani PF, Ferrari PF, Palanza P and Rodgers RJ. Behavioral profile of wild mice in the elevated plus-maze test for anxiety. *Physiology Behavior*. 2000; 71: 509 - 16.

3. Neubauer DN. Pharmacologic approacles for the treatment of chronic insomnia. *Clin. Cornerstone*. 2003; 5: 16 - 27.

4. Sangr D.J. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs*. 2004; 41: 43 - 5.

5. Mycek MJ, Havey RA and Champe PC. Lippincott's illustrated review pharmacology. 2nd ed. Lippincot Williams and Wilkins press. Philadelphia. 2000, pp: 89 - 97.

6. Rechinger KH: Flora Iranica Graz-Austeria, Akademische Druck-U. Verlagsantalt, 1982, 439 - 40.

7. Hosseinzadeh H and Hassanzadeh AR. Muscle relaxant and hypnotic effects of *Salvia leriifolia* Benth. Leaves extract in mice. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2001; 4: 130 – 8.

8. Hosseinzadeh H and Yavari M. Anti-inflammatory effects of *Salvia leriifolia* Benth. leaf extract in mice and rats. *Pharmac. Pharmacol. Lett*. 1999; 9: 60 - 1.

9. Hosseinzadeh H, HaddadKhodaparast MH and Arash, AR. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Salvia leriifolia* Benth. Seed extract in mice and rats. *Phytother. Res*. 2003; 17: 422 - 5.

10. Hosseinzadeh H and Arabsanavi J. Anticonvulsant effect of *Salvia leriifolia* Benth. Seed and leaf extracts in mice. *Iran J. Basic Med. Sci*. 2001; 3: 163 - 70.

11. Khooei AR, Hosseinzadeh H and Imenshahidi M. Pathologic evaluation of anti-ischemic effect of *Salvia leriifolia* Benth. seed and leaf extracts in rats after global cerebral ischemia. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2003; 5: 200 – 5.

12. Hosseinzadeh H and Lary P. Effect of *Salvia leriifolia* Benth. leaf extract on morphine dependence in mice. *Phytother. Res*. 2000; 14: 1 - 4.

13. Marder M, Viola H and Wasowski C. Cirsiliol and caffeic acid ethyl ester, isolated from *Salvia guaranitica*, are competitive ligands for the central benzodiazepine receptors. *Phytomed.* 1996; 3: 29 – 31.

14. Akbar S, Tariq M and Nisa M. A study on CNS depressant activity of *Salvia haematodes* Wall. *Int J. Crude Drug Res.* 1984; 22: 41 – 4.

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]

15. Lee CM, Wong HN, Chui KY, Choang TF, Hon PM and Chang HM. Miltirone, a central benzodiazepine receptor partial agonist from a Chinese medicinal herb *Salvia miltiorrhiza*. *Neurosci. Lett.* 1991; 127: 237 – 41.

16. Rutherford DM, Nielsen MP, Hansen SK, Witt MR, Bergendorff O and Stemer O. Isolation and identification from *Salvia officinalis* of two diterpenes which inhibit tbutylbicyclophosphoro [35S] thionate binding to chloride channel of rat cerebrocortical membranes in vitro. *Neurosci. Lett.* 1992; 135: 224 – 6.

17. Atanasova-Shopova S and Rusinov K. Effects of the *Salvia sclarea* essential oil on the central nervous system. *Izv. Inst. Fiziol.* 1970; 13: 89 – 95.

18. Todorov S, Philianos S, Petkov V, Harvala C, Zamfirova R and Olimpiou H. Experimental pharmacological study of three species from genus Salvia. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg*. 1984; 10: 13 – 20.

19. Al-Yousuf MH, Bashir AK, Ali BH, Tanira MOM and Blunden G. Some effects of *Salvia aegyptiaca* L. on the central nervous system in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2002; 81: 121 – 7.

20. Perez MH, Rabanal RM, De La Torre MC and Rodriguez B. Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and haematological effects of aethiopinone, an O-naphthoquinone diterpenoid from *Salvia aethiopis* roots and two hemisynthetic derivatives. *Planta Med.* 1995; 61: 505 – 9.

21. Amabeoku GJ, Eagles P, Scott G, Mayeng I and Springfield E. Analgesic and antipyretic effects of *Dodonaea angustifolia* and *Salvia africana-lutea*. *J. Ethnopharmacol*. 2001; 75: 117 –24.

22. Delira RA, Parra-Delgado H, Apan MT, Camacho NA and Martinez-Vazquez M. Isolation and chemical transformations of some anti-inflammatory triterpenes from *Salvia mexicana* L. var. minor Benth. *Rev. Soc. Quim Mexico.* 2003; 47: 167 – 72.

23. Liu C, Shi W, Sun L and Zheng Q. Effects of radix Salviae miltiorrhizae on visceral pain discharges in the posterior nucleus of the thalamus in cats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 1990; 15: 112 – 5.

24. Baricevic D, Sosa S and Della Loggia R. Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *J. Ethnopharmacol.* 2001; 75: 125 – 32.

25. Valdes III LJ. *Salvia divinorum* and the unique diterpene hallucinogen, salvinorin (divinorin) A. *J. Psychoactive Drugs*. 1994; 26: 277 – 83.

26. Akbar A, Tariq M and Nisa M. Pharmacological studies on Salvia haematodes Wall. Acta Trop. 1985; 42: 371 – 4.

27. Mostallino MC, Mascia MP, Pisu MG, Busonero F, Talani G and Biggio G. Inhibition by miltirone of up-regulation of GABAA receptor a4 subunit mRNA by ethanol withdrawal in hippocampal neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 494: 83 – 90.

28. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH and Khani M. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2003. 28: 53 – 9.

29. Xin-Jian W and Jian-Xing X. Salvianic acid A protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against MPP+ induced cytotoxicity. *Neurosci. Res*. 2005; 51: 129 – 38.

30. Matsingou TC, Petrakis N, Kapsokefalou M and Salifoglou A. Antioxidant activity of organic extracts from aqueous infusions of sage. *J. Agric. Food Chem*. 2003; 51: 6696 – 701.

31. Hosseinzadeh H and Imanshahidi M. Effects of *Salvia leriifolia* Benth. aqueous and ethanolic leaf and seed extract on survival time of hypoxic mice. *Iran J. Basic Med. Sci.* 1999; **2**: 75 - 81.

32. Wilson J, Watson WP and Little HJ. CCKB antagonists proted against anxiety-related behaviour produced by ethanol withdrawal, mensured using the elevated plus maze. *Psychopharmacol.* 1998; 137: 120 - 31.

33. Choleris E, Thomas AW, Kavalier M and Parto FS. A detailed ethological analysis at the mouse

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]

open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency plused magnetic field. *Neurosci, Behav. Rev.* 2001; 25: 235 - 60.

34. Hosseinzadeh H and Nassiri MA. Anticonvulsant, sedative and muscle relaxant effects of carbenoxolone in mice. *BMC Pharmacol.* 2003; 3: 1.

35. Hosseinzadeh H, Khooei AR, Jafari MR and Ghassamipour J. Evaluation of anti-hypoxic and anti-ischemic effect of alcoholic and aqueous extract of *Salvia leriifolia* Benth. *Iran J. Med. Plants.* 2002; 1: 1 - 10.

36. Hunskaar S and Hole K. The formation test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*. 1997; 30: 103 - 14.

37. Block KI, Gyllenhael C and Mead MN. Safety and efficacy of herbal sedatives in cancer care. *Integr. Cancer Ther*. 2004; 3: 128 - 48.

38. Wang SX and Xie SH. Effect of ATP quantity of myocardium and brain in mice by extract from *Rubia yannanensis*, *Rubia corliifolia* and *Salvia miltiorrhiza*. *Chin. Trad. Herbal Drugs*. 1986; 17: 451 - 3.

39. Dawson G R and Tricklebank MD. Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *Trends Pharmacol. Sci.* 1995; 16: 33 - 5.

40. 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.

41. 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.

[Downloaded from jmp.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.27.2.2]