اثر ضد افسردگی عصاره آبی-الکلی ریشه جینسینگ قرمز در موش کوچک ماده سوری با استفاده از آزمون شنای اجباری و تست معلق ماندن

شهرزاد خاکپور [۱]، مریم خسروی*[۲]، ساره معصوم پور عسکری [۳]

۱. استادیار فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، تهران
۲. استادیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران
۳. دانشجوی فوق لیسانس فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران

مکان انجام تحقیق: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، آزمایشگاه تحقیقاتی فیزیولوژی
مسؤول مکاتبات: دکتر مریم خسروی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، آدرس الکترونیکی: maryam.khosravi@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۹/۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۰/۱۹

چکیده

افسردگی از شایعترین بیماری‌هایی است که سالانه حدود ۱۰-۱۵٪جمعیت آن مبتلا می‌شوند. روش درمان دارویی افسردگی، بکارگیری بلند مدت داروهای ضدافسردگی است که به شیوه تک درمانی و یا با استفاده از ترکیب چندین داروی ضدافسردگی با مکانیسم عملهای گوناگون می‌باشد. ترکیب panax ginseng قرمز جایگزین مناسبی نسبت به سایر عاملهای درمانی در درمان خفیف افسردگی ملایم مطرح شده است. به نظر می‌رسد برخی اجزاء عصاره مثل جینسینوسید برای عملکرد این اثر مهم می‌باشند. تحقیق حاضر اثر ضدافسردگی ریشه panax ginsengقرمز را با استفاده از آزمون شنای اجباری و تست معلق ماندن در موش ماده بررسی می‌کند. ۷ گروه موش در این آزمایشات استفاده شدند. اولین گروه کنترل و دومین گروه با سالین تیمار شده‌اند. سومین گروه، دریافت کننده فلوکستین (۱۰ میلی‌گرم /کیلوگرم) بودند. چهار گروه هر یک از دوزهای ۲۵،۵۰،۱۰۰،۲۰۰ میلی‌گرم/کیلو گرم عصاره آبی- الکلی ریشه جینسینگ را به‌صورت داخل‌صفاقی به مدت ۵ روز دریافت کردند. زمان بی‌حرکتی در هر دو آزمون اندازه‌گیری شد. تزریق داخل‌صفاقی فلوکستین و نیز عصاره ریشه جینسینگ به‌طور معنی‌داری زمان بی‌حرکتی موش رادر دو آزمون در مقایسه با گروه کنترل ($p<۰/۰۵$) کاهش داده و فعالیت حیوانات افزایش یافت. نتایج این مطالعه نشان داد عصاره ریشه جینسینگ اثرشبه ضدافسردگی در موش زنده دارد. اثر ضدافسردگی ریشه جینسینگ ممکن است مشابه تاثیر فلوکستین از طریق مهار بازجذب سروتونین باشد. زمانی که حیوانات در آب شناورند و یا از دم معلق می‌مانند و بعد ازمدت کمی بیحرکت می‌شوند که نشانگر حالات افسردگی‌شان می‌باشد.
واژه‌های کلیدی: افسردگی، آزمون شنای اجباری، تست معلق ماندن، عصاره ریشه جینسینگ، موش کوچک آزمایشگاهی ماده

مقدمه

افسردگی نه تنها شایعترین بلکه قدیمی‌ترین نشانگان روانی است که در متون مختلف به آن پرداخته شده است. علائم افسردگی در نوشته‌های بازمانده از قرن ۸ قبل از میلاد شرح داده شده است. بقراط در ۴۵۰ سال قبل از میلاد اصطلاح مانی و مانکولی را برای توصیف اختلالات روانی بکار برد. ارسطو می‌نویسد آنان که در فلسفه، سیاست، شعر و هنر به جایگاه والا می‌رسند، گرایش به مانکولی دارند (۱). افسردگی حالتی است که بر کیفیت خلق شخص اثر عمیق گذاشته و نحوه ادراک او را از خویش و از محیطش دگرگون می‌سازد. در حقیقت افسردگی ناشی از تنش در امیال شخص و واقعیت می‌باشد (۲). کوشش‌های متعددی به عمل آمده تا

www.SID.ir
Archive of SID

اختلالات خلقی را به انتقال دهنده‌های عصبی مختلف ارتباط دهند. نقش دو نوروترانسمیتر نوراپی نفرین و سروتونین در این امر شناخته شده است. نظریه نوراپی‌نفرین مطرح می‌کند که سطح پایین نوراپی‌نفرین به افسردگی و سطح بالای آن به شیدایی منجر می‌شود. نظریه سروتونین بیان می‌کند که سطح بالای سروتونین ایجاد نوسانات خفیفی در فعالیت سایر انتقال دهنده‌های عصبی می‌شود و از این طریق به شیدایی و افسردگی منجر می‌شود (۳). همه‌ی داروهای ضدافسردگی، فعالیت حداقل یکی از این پیام رسان‌های شیمیایی نظیر سروتونین، نوراپی نفرین و احتمالا دوپامین را افزایش می‌دهند (۴). فلوکستین یک حلقه آروماتیک مشتق از پروپیل‌آمین و یک داروی ضدافسردگی می‌باشد (۵). این دارو به‌خوبی از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شود. همچنین، این دارو به‌طور وسیعی در نسوج بدن منتشر شده و به مقدار زیاد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌گردد. نیمه عمر فلوکستین دو تا سه روز است و نیمه عمر متابولیت فعال آن یعنی نورفلوکستین حدود ۹-۷ روز می‌باشد (۶). فلوکستین یک داروی قوی و مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین می‌باشد. این دارو باعث مهار باز جذب ۵۰٪ از سروتونین آزاد شده در فضای سیناپسی می‌گردد (۵).

جینسینگ عموماً با واژه Red panax ginsengشناسایی می‌شود. این گیاه از خانواده عشقه (Araliaceae) می‌باشد که در کره، شمال شرق چین و نیز شرق سیبری رشد می‌کند (۳). ریشه جینسینگ یک داروی چینی عمومی است و اعتقاد بر این می‌باشد که دارای نیروی حیاتی است. همچنین، عقیده بر این است که یک داروی تقویتی برای تحریک اشتها، از بین بردن افسردگی، تقویت سیستم ایمنی، تخفیف درد و سردرد و بهبود عملکرد ذهنی و نیروی بدنی است. مکانیسم عمل جینسینگ شناخته نشده است، اما عقیده بر این است که دارای اثراتی روی کورتیکوتروپین و کورتیزول، تنظیم پاسخ ایمنی، تولید آنتی‌اکسیدان، فعالیت نوروآندوکرین، تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و چربی و تحریک تولید اسید نیتریک در سیستم قلبی- عروقی می‌باشد (۸ و ۷). عامل‌های اصلی فعال در جینسینگ جینسنوسیدها هستند که از ساپونین‌های تری‌ترپن می‌باشد. اجزاء غیرساپونینی شامل پلی‌استیلین، فنول‌ها، سسکوئی‌ترپن‌ها، آلکالوئیدها، الیگوساکاریدها، الیگوپپتیدها و آمینوگلیکوزیدها نیز در ریشه جینسینگ پیدا شده‌اند (۹ و ۸، ۳).

آزمون شنای اجباری و آزمون معلق‌ماندن از رایج‌ترین تست‌های حیوانی برای بررسی و سنجش اثر داروها و ضدافسردگی‌ها بر بی‌حرکتی و بررسی افسردگی می‌باشند (۱۰).

با توجه به مراتب فوق بر آن شدیم اثر احتمالی ریشه جینسینگ را از طریق یک پژوهش تجربی مورد مطالعه قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده بالغ با محدوده وزنی ۳۰-۲۰ گرم استفاده شده است. حیوانات را در گروه‌های ۷تایی در قفس‌های مجزا قرار داده، به هر گروه یکی از داروهای تهیه شده تزریق شد.

در این تحقیق، ریشه گیاه جینسینگ قرمز از عطاری تجریش در استان تهران خریداری و مورد استفاده قرار گرفت. جهت تهیه عصاره گیاهی ابتدا ریشه گیاه را به‌صورت پودر درآورده، سپس از روش پرکولاسیون جهت عصاره‌گیری استفاده گردید. بدین طریق که پودر خشک را در بخش استوانه‌ای دستگاه پرکولاتور ریخته، دستگاه را تا دو سوم با الکل ۸۰ درصد و بقیه را با آب پر می‌کنیم. وقتی اولین محلول از شیر انتهایی خارج شد، شیر دستگاه را بسته، پس از گذشت ۲۴ ساعت، شیر را طوری که عصاره خارج شود باز کرده و عصاره را جمع‌آوری می‌کنیم. سپس، عصاره را در دمای ۴۰-۳۰ درجه در محیط عاری از میکروب خشک می‌کنیم. قبل از تزریق، هر حیوان توسط ترازو توزین شده و با توجه به وزن، عصاره و دارو توسط سرنگ انسولینی تزریق شد. تزریق دارو به مدت ۵ روز ادامه داشت و پس از این مدت، هر موش تحت آزمون شنای اجباری و آزمون معلق-ماندن قرار گرفت و زمان بی‌حرکتی هر موش با استفاده از کرونومتر اندازه‌گیری و ثبت شد.

www.SID.ir

آزمون شنای اجباری به این صورت بود که ظرف شیشه‌ای به‌طول ۲۵ سانتی‌متر و عرض ۱۲ سانتی‌متر با ارتفاع ۸ سانتی‌متر از آب ۲۵ درجه سانتی‌گراد پر می‌شد و جانور از ارتفاع ۲۰ سانتی-متری و با ملایمت درون آب قرار داده می‌شد. به‌طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی‌حرکت شدن در نظر گرفته می‌شد. کل زمان آزمایش شنای اجباری ۶ دقیقه بود. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده بود، زمان بی‌حرکتی ثبت نمی‌شد. پس از ۲ دقیقه حرکات موش تحت نظر گرفته می‌شد، بطوری‌که زمان‌هایی که حیوان هیچ حرکت و عکس‌العملی از خود نشان نمی‌داد، با کرونومتر اندازه‌گیری و ثبت می‌شد.

آزمون معلق‌ماندن نیز بدین طریق انجام می‌شود که از پایه‌های فلزی به ارتفاع ۷۰ سانتی‌متر استفاده می‌گردید. بین دو پایه فلزی یک ریسمان ۵۰ سانتی-متری در امتداد طولی کشیده شده است. دم موش توسط یک بند بسته شده تثبیت می‌گردید. سپس، آزمون با یک فعالیت حرکتی شدید موش آغاز می‌شد. به دنبال آن موش که از دم آویخته شده کاملا بی‌حرکت، غیرفعال و بدون عکس‌العمل می‌شد. زمان بی‌حرکتی با کرونومتر به مدت ۴ دقیقه اندازه-گیری می‌شد. کل زمان آزمون معلق‌ماندن ۶ دقیقه بود و زمان‌هایی که حیوان هیچ حرکت و عکس-العملی از خود نشان نمی‌داد، با کرونومتر اندازه‌گیری و ثبت شد (۱۰).

گروه‌های تجربی عبارتند از:

۱. گروه کنترل: موش‌هایی که هیچ دارو یا عصاره-ای دریافت نکرده بودند.
۲. گروه دریافت‌کننده سالین.
۳. گروه دریافت‌کننده فلوکستین با دوز ۱۰ میلی-گرم/کیلو گرم.
۴. گروه تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی-الکلی جین‌سینگ با دوز ۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم.
۵. گروه تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی- الکلی جین‌سینگ با دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم.
۶. گروه تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی- الکلی جین‌سینگ با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم.
۷. گروه تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی- الکلی جین‌سینگ با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم.

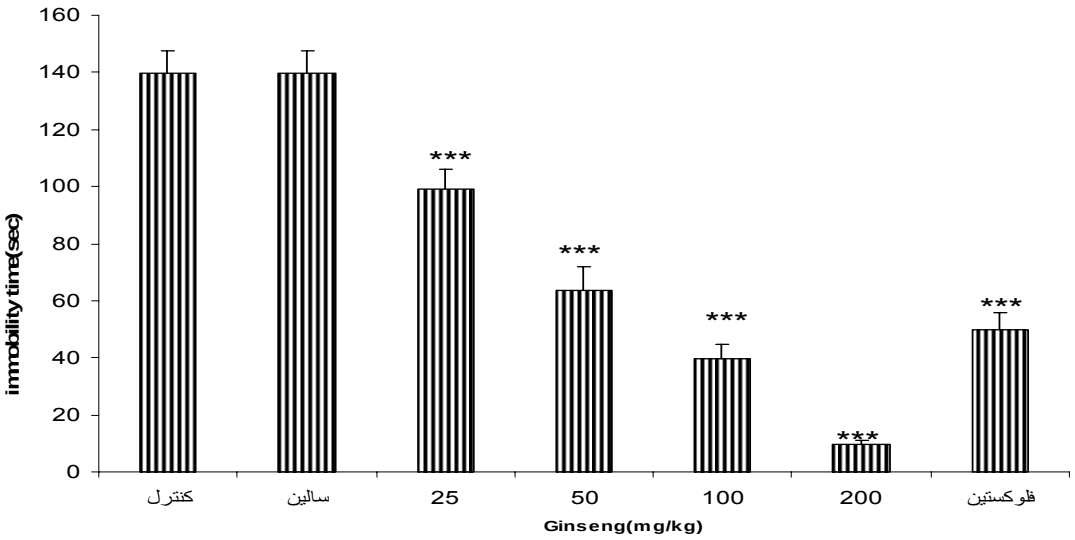
آنالیز آماری

پس از اخذ و ثبت اطلاعات و جمع‌بندی برای تحلیل آماری از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده گردید. اختلاف بین گروه‌ها با ($P<0/05$) در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید. همچنین، از مقایسه‌های جفتی توکی (Tukeys pairwise compairsons) نیز جهت مقایسه اثرات دوزهای مختلف عصاره با فلوکستین استفاده شد و با توجه به مقایسه دو تیمار در صورتی‌که تیمارها دارای میانگین‌های متفاوت باشند، نشان-دهنده تفاوت معنی‌دار بین میانگین‌های دو تیمار است.

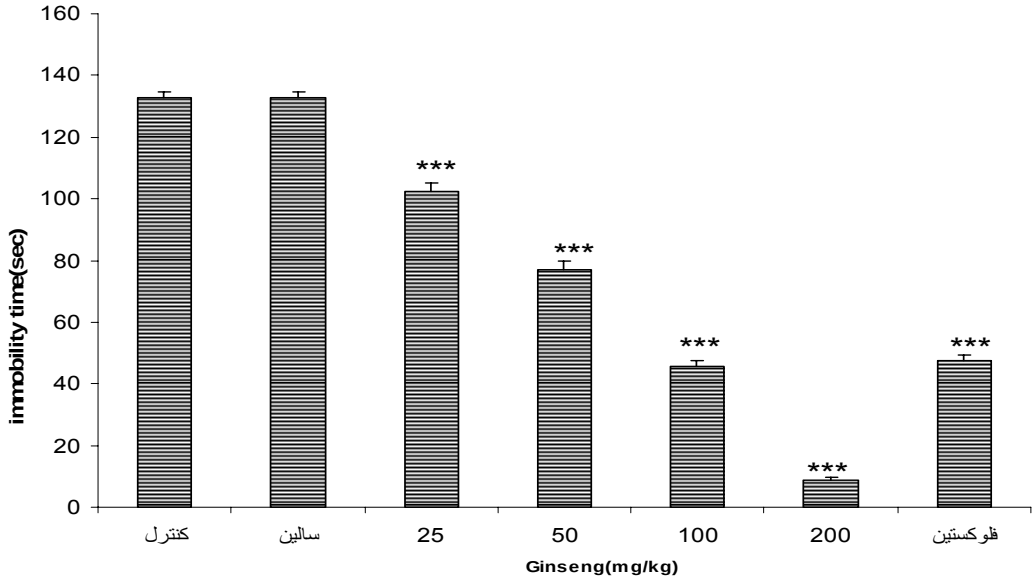
نتایج

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که همه دوزهای عصاره تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل دارند و در سطح معنی داری $p<0.001$ کاهش بی‌حرکتی را نشان دادند که بهترین دوز موثر عصاره ۲۰۰mg/kg و بهترین دوز عصاره که با فلوکستین هماهنگی دارد ۱۰۰mg/kg است. در دوزهای ۲۵ و ۵۰ زمان بی-حرکتی نسبت به فلوکستین بیشتر است و در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ زمان بی‌حرکتی نسبت به فلوکستین کمتر است.

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار ۱- مقایسه بین دوزهای مختلف عصاره ریشه جینسینگ با گروه کنترل و داروی فلوکستین بر زمان بی‌حرکتی با استفاده از آزمون شنای اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی ماده با استفاده از تست شنای اجباری. علامت * برای مقایسه گروه کنترل با گروه‌های دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره جینسینگ و داروی فلوکستین استفاده گردیده است. نتایج به صورت Mean±SEM هستند.



نمودار ۲- مقایسه بین دوزهای مختلف عصاره ریشه جینسینگ با گروه کنترل و داروی فلوکستین بر زمان بی‌حرکتی با استفاده از تست معلق‌ماندن در موش کوچک آزمایشگاهی ماده با استفاده از تست معلق ماندن(tst). علامت * برای مقایسه گروه کنترل با گروه‌های دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره جینسینگ و داروی فلوکستین استفاده گردیده است. نتایج به صورت Mean±SEM هستند.

بحث

مهار کننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین (selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs)) مانند فلوکسیتین که به واسطه مهار برداشت مجدد سروتونین از شکاف سیناپسی به توسط حاملین غشایی، عملکرد سروتونرژیک را تشدید می‌کنند، جهت درمان افسردگی نقش بسزایی دارند. سروتونین یک ناقل عصبی بیوژنیک آمین است

www.SID.ir

که بیشترین رابطه را با افسردگی دارد. علاوه بر اینکه SSRIs و سایر ضد افسردگی‌های سروتونرژیک در درمان افسردگی موثرند، انواع دیگری از داده‌ها حاکی از آن است که سروتونین در فیزیوپاتو لوژی افسردگی دخیل است. تخلیه سروتونین ممکن است زمینه ساز افسردگی شود (۳).

پیش‌ساز سروتونین تریپتوفان است، بنابراین تغییر میزان تریپتوفان رژیم غذایی می‌تواند بر سطوح سروتونین مغز تاثیر بگذارد. مثلاً، تخلیه وکاهش تریپتوفان موجب تحریک پذیری و خشم می‌شود. در حالی که زیادی تریپتوفان خواب‌آور بوده و اضطراب را رفع کرده و احساس راحتی را بیشتر می‌سازد (۳ و ۱). هسته‌های رافه سروتونین (5-HT) تولید کرده و عموما اثر مهاری دارند. تخریب هسته‌های رافه منجر به بیخوابی (insomnia) می‌شود. نتایج این تحقیق نشان داد که فلوکستین به طور معنی‌داری موجب کاهش زمان بی‌حرکتی جانور در آزمون شنای اجباری (Fst) و آزمون معلق‌ماندن (Tst)گردید. از آنجائیکه فلوکستین بازجذب سروتونین را مهار می‌کند، این اثر می‌تواند اثر ضدافسردگی فلوکستین را توجیه کند، زیرا مهار بازجذب سروتونین در سیناپس‌های عصبی را افزایش و علائم افسردگی را کاهش می‌دهد. حائز اهمیت است که داروهای مهار کننده بازجذب سروتونین از جمله فلوکستین می‌توانند به عنوان شاهدی برای پرمصرف‌ترین داروهای ضدافسردگی محسوب گردند (۵). در مجموع نتایج مطالعه نشان می‌دهد که احتمال دارد اثر عصاره ریشه جینسینگ در مقایسه با فلوکستین بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون‌های Fst و Tst یک اثر پیش‌سیناپسی و ناشی از تغییر بازجذب سروتونین باشد. احتمال دیگر آن است که عصاره ریشه جینسینگ از سایر مسیرهای ضد افسردگی نیز می‌تواند مؤثر باشد. چون در این آزمون‌ها، بی‌حرکتی حیوانات نسبت به گروه کنترل کاهش یافت و در واقع جنبش حرکتی حیوان زیاد گردید. بدین معنی که عصاره مورد استفاده اثر ضدافسردگی داشته است. با بررسی‌های بیشتر و مطالعات کاملتر بعدی می‌توان برای جلوگیری از عوارض شیمیایی داروی فلوکستین پیشنهاد مصرف داروی گیاهی جینسینگ را نمود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری و مساعدت سرکار خانم مهناز واعظی در دفتر بخش بهداشت دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران برای انجام آنالیزهای آماری این پروژه تحقیقاتی کمال تشکر را داریم.

منابع مورد استفاده

۱. آزاد، ح،۱۳۷۴، آسیب شناسی روانی، چاپ دوم، تهران: انتشارات بعثت-ص۸-۷-۱.

۲. برتر ام ج-ک، بهار ۱۳۸۱، فارماکولوژی پایه و بالینی، مترجمین: دکتر علیرضا منجمی، دکتر مهدی نادری فر، دکتر فرشاد نوری، نشر طبیب،

۳. میچل، ر، ۱۳۷۵، افسردگی، ترجمه غلامرضا خوجه پور تادوانی، نشر مینا –ص ۳– ۳.

4. Baldessarini, R. J., 1996. Drug and treatment of psychiatric disorders: Depression and mania: J. G., Goodman Gilman A., et al. Goodman and Gilman S. the pharmacological basis of therapeutics, 9th ed, USA, International edition, pp: 431-59.
5. Cheng-Chen, H., Min-Chen, H., Li-Chin, L., Borcherng, S., Mei-Chich, H., 2005. American ginseng supplementation attenuates creatine kinase level induced by submaximal exercise in human beings. Clinical Research 11: 5327-5331.
6. Davison, G. C., Neal, J. M., 1994. Abnormal Psychology, sixth edition, 53: 649-659.
7. Gupta, S., Ghaly, N., Dewan, M., 1992. Augmenting fluxetine with dextroamphtetamine to treat refractory depression. Hosp Community Psychiatry 43: 281-283.
8. Hai, R. S., Joon, Y. K., Taik, K. Y., Gareth, M., 2000. The cancer-preventive potential of Panax ginseng: a review of human and experimental evidence. Cancer Causes and Control 11: 565-570.

Archive of SID
www.SID.ir

9. Lidija, B. R., Zdenka, K. E., Ita, S., 2004. The antidepressant activity of *Hypericum perforatum* L. measured by two experimental methods on mice. Acta Pharm 54: 157–162.

10. Li-Qin, S., 2004. Information on research and application of ginseng, the king of traditional and herbal medicines. Asian Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 4: 261-284.

Archive of SID

www.SID.ir