Archive of SID



# بررسی اثر عصاره آبی- الکلی دانه خرفه و هورمون استرادیول بر آستانه تحمل درد در موش‌های سوری ماده

خالد کشاورزی[۱]، مجتبی مرادی[۲]، سیداسماعیل خوشنام[۲]*، الوند الوانی[۱]، منصور صفایی پورزمانی[۱]، محمد فتاحی[۱]، عظیم بازیار[۱]

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، گروه زیست‌شناسی، همدان، ایران
۲- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پزشکی، اهواز، ایران
* آدرس مکاتبه: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
تلفن: ۰۹۱۷۱۴۹۱۷۲۹، نمابر: ۳۷۳۸۲۴۸ (۰۶۱۱)
پست الکترونیک: esmaeil.khoshnam1392@gmail.com

**تاریخ دریافت:** ۹۵/۳/۲۱ **تاریخ تصویب:** ۹۵/۶/۲۰

## چکیده

**مقدمه:** بسیاری از عصاره‌های گیاهی وجود دارند که توانایی کاهش پاسخ درد را دارند. همچنین، مطالعات حاکی از اثرات تعدیلی استرادیول بر درد می‌باشند.

**هدف:** در تحقیق حاضر اثر عصاره آبی- الکلی گیاه خرفه و استرادیول بر آستانه درد در موش سوری ماده مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، تعداد ۹۰ سر موش سوری ماده نژاد بالب سی به طور تصادفی به گروه‌های کنترل، دریافت‌کننده دوزهای پایین، متوسط و بالای عصاره خرفه و استرادیول و دریافت‌کننده «عصاره خرفه + استرادیول» تقسیم شدند. پس از تزریق درون صفاقی عصاره یا هورمون، آستانه درد توسط آزمون تیل فلیک اندازه‌گیری شد و داده‌های به دست آمده از طریق آنالیز واریانس یک‌طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

**نتایج:** آستانه تحمل درد بعد از تزریق دوزهای متوسط و بالای عصاره خرفه نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (به‌ترتیب: $P<۰/۰۰۵$ و $P<۰/۰۰۹$). همچنین، تزریق دوزهای متوسط و بالای استرادیول موجب افزایش معنی‌دار آستانه درد نسبت به گروه کنترل شد (به ترتیب: $P<۰/۰۰۹$ و $P<۰/۰۱$). در نهایت، تزریق توأم دوز پایین خرفه و دوز پایین استرادیول و نیز تجویز توأم دوز بالای خرفه و دوز بالای استرادیول، در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است. اما در مقایسه با گروه‌های دریافت‌کننده دوز پایین خرفه و دوز پایین استرادیول تغییر معنی‌داری وجود نداشته است.

**نتیجه‌گیری:** تحقیق حاضر نشان داد که عصاره خرفه و استرادیول موجب افزایش آستانه درد در موش سوری ماده شده است. بنابراین، این نتایج ممکن است نشان‌دهنده اثرات شبه مورفینی عصاره خرفه و استرادیول باشد.

**گل‌واژگان:** خرفه، تیل فلیک، استرادیول، آستانه درد، موش ماده



www.SID.ir

Archive of SID



## مقدمه

درد نوعی حس و مکانیسم دفاعی بدن در برابر آسیب بافت‌ها است که موجب آگاهی فرد از محرک آسیب‌رسان می‌شود و به طور نرمال فقط با فعال شدن نورون‌های حسی با آستانه بلند به نام نوسی‌سپتور (nociceptor) رخ می‌دهد. حس درد نقش محافظتی داشته و به شخص امکان واکنش مناسب به عامل آسیب‌رسان را می‌دهد تا میزان آسیب به حداقل برسد [۱]. درباره مسیرهای کنترل درد و عوامل مؤثر بر درد هنوز اطلاعات کاملی در دسترس نیست، لذا انجام تحقیقات بیشتری در این زمینه ضروری می‌باشد. از سویی، انجام تحقیقات در زمینه درد به دلیل مسائل اخلاقی با محدودیت‌هایی همراه بوده است [۲].

از نقطه‌نظر تاریخی، گیاهان اهمیت فراوانی در توسعه جوامع بشری داشته‌اند و تحقیقات وسیعی برای یافتن فراورده‌ها و مواد طبیعی دارویی با منشاء طبیعی در طول تاریخ انجام شده است. استفاده از داروهای گیاهی از دیرباز یکی از مهم‌ترین روش‌های کنترل درد بوده است. از سویی، مطالعات نشان می‌دهند که داروهای گیاهی دارای عوارض کمتری نسبت به داروهای شیمیایی هستند [۳]. بر این اساس، امروزه مطالعات گسترده‌ای جهت استفاده از عصاره‌های گیاهی در تسکین درد در حال انجام می‌باشد. در این میان، گیاه خرفه با نام علمی *Portulaca oleracea* از جمله گیاهانی است که مورد توجه متخصصان تغذیه و طب سنتی قرار گرفته است؛ محل رویش این گیاه در مزارع و مرغزارهاست [۵، ۴]. گیاه خرفه، علفی و یک‌ساله با گل‌هایی کوچک به رنگ زرد می‌باشد. این گیاه تقریباً در تمام نقاط ایران بخصوص نواحی گیلان، مازندران و تهران پراکندگی دارد [۶]. گیاه خرفه حاوی ترکیبات مختلفی از جمله؛ آلکالوئیدها، امگا ۳، اسیدهای چرب، کومارین‌ها، فلاونوئیدها، پلی‌ساکاریدها و گلیکوزیدها می‌باشد [۷].

این گیاه خواص آنتی‌اکسیدانی مختلفی دارد و به دلیل وجود آلفا توکوفرول، اسید آسکوربیک، امگا ۳، بتا کاروتن و گلوتاتیون یکی از منابع غذایی با ارزش می‌باشد [۸]. در حیواناتی که در معرض گیاه خرفه قرار داده شدند، هیچ‌گونه سمیت کبدی [۹]، کلیوی و ریوی [۱۱، ۱۰] مشاهده نشده است. تاکنون اثر سمیت سلولی در عصاره گیاه خرفه مشاهده نشده است؛ بنابراین مصرف این گیاه برای بدن مفید بوده و اثرات جانبی به همراه نخواهد داشت [۱۲].

مطالعات متعدد حاکی از دخالت هورمون‌های جنسی در اکثر پدیده‌های فیزیولوژیک همچون یادگیری، حافظه، اضطراب، فعالیت حرکتی و درد بوده است [۱۳]. استرادیول یکی از هورمون‌های جنسی اصلی در زنان بوده که جزء هورمون‌های استروئیدی محسوب می‌شود. گیرنده این هورمون در سیتوپلاسم سلول قرار دارد و با اتصال به آن موجب تغییر بیان ژن می‌شود [۱۴]. نقش بسیاری از هورمون‌ها در درمان و کاهش درد مشخص شده‌اند. از جمله نقش هورمون کلسی‌تونین [۱۵]، هورمون رشد [۱۶] و گنادوتروپین [۱۷] بر درد مورد مطالعه قرار گرفته است. برخی تحقیقات نشان داده‌اند که استروژن‌ها با نقش تنظیمی برروی نورون‌های مترشحه انکفالین‌ها در ستون مهره‌ها و نورون‌های مترشحه کاتکول آمین‌ها در ساقه مغز و مغز میانی در فرآیند درد شرکت می‌نمایند [۱۸].

با توجه به نتایج متناقض و متفاوت حاصل از تحقیق‌ها درخصوص بررسی اثر هورمون‌های جنسی و استرادیول بر درد [۱۹] و نیز با توجه به اینکه مطالعات کمی در مورد اثرات گیاه خرفه بر آستانه درد صورت گرفته و با عنایت به این موضوع که استفاده از این گیاه عوارض جانبی و سمیت سلولی نداشته است [۱۲]، لذا در صورت مشخص شدن اثرات ضد دردی این گیاه به تنهایی و به صورت توأم با هورمون‌های استروئیدی، می‌توان از آن برای درمان یا کاهش درد و افزایش آستانه درد استفاده کرد. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره آبی-الکلی دانه خرفه و استرادیول بر آستانه تحمل درد در موش‌های سوری ماده می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده و طی آن موش‌های سوری ماده بالغ از نژاد بالب سی (balb/c) با میانگین وزنی



www.SID.ir

Archive of SID



۲۰ – ۲۵ گرم استفاده شده است. موش‌ها به مدت یک هفته در اتاق حیوانات، جهت سازش و رسیدن به وزن مناسب نگهداری شدند و در این مدت دسترسی آزاد به آب و غذای کافی داشتند.

موش‌های در قفس‌های ویژه مخصوص موش‌های سوری در اتاق حیوانات با دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. علاوه بر این، بررسی‌های بالینی نیز به منظور یافتن علایم عام آسیب-شناسی، به طور متناوب انجام می‌گرفت و آزمایش‌ها دور از هرگونه استرس و با تأیید کمیته اخلاق زیستی بخش زیست‌شناسی انجام می‌شدند.

برای تهیه عصاره، دانه خرفه تازه برداشت شده در اواسط خردادماه استفاده شد که پس از شستشوی دقیق و چندباره، به مدت یک هفته در سایه خشک شد. متعاقب آن، دانه‌های خرفه خشک توسط آسیاب برقی به پودر تبدیل شده سپس در ۱/۵ لیتر اتانول ۸۰ درصد بر روی دستگاه شیکر دور از نور به مدت سه روز خیسانده شدند. سپس نمونه صاف شده و توسط دستگاه روتاری در دمای ۵۰ درجه حلال را از عصاره جدا شد. سپس عصاره را که محلولی غلیظ و به رنگ زرد تیره بود، در داخل پلیت قرار داده، پس از دو الی سه روز عصاره خشک شد. در نهایت، ۲۰ گرم عصاره در ۱۰۰ سی سی نرمال سالین حل شده و محلول ۲۰ درصد عصاره به عنوان ذخیره استفاده شد. در مواقع لازم، دوزهای مورد نیاز از این محلول ذخیره تهیه شده و عصاره پیش از تزریق به منظور ضد عفونی کردن از فیلتر استریل عبور داده می‌شد.

در این تحقیق از تست تیل فلیک (جنباندن دم) استفاده شد. در این تست، باریکه‌ای از نور روی سطح پشتی دم موش تابانده می‌شد. شدت نور به اندازه‌ای بود که مدت زمان مرجع برای قطع شدن نوردهی به دم موش، ۱۰ ثانیه در نظر گرفته شد (Cut of time= 10 sec) [۲۰].

طی برنامه مطالعاتی، ۹۰ سر موش سوری ماده به طور تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند؛

۱) گروه کنترل؛ دریافت‌کننده نرمال سالین

۲) گروه‌های آزمایش؛

– گروه دریافت‌کننده استرادیول شامل زیر گروه دوز پایین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، دوز متوسط (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دوز بالا (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

– گروه دریافت‌کننده عصاره دانه خرفه شامل زیر گروه دوز پایین (۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، دوز متوسط (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دوز بالا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

– گروه تزریق توأم عصاره دانه خرفه و استرادیول، شامل زیرگروه‌های دریافت‌کننده توأم دوز پایین عصاره خرفه (۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دوز پایین استرادیول (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دریافت‌کننده توأم دوز بالای خرفه (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دوز بالای استرادیول (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

– گروه دریافت‌کننده توأم نالوکسان (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، عصاره آبی خرفه و استرادیول

– گروه دریافت‌کننده مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

در اجرای برنامه مطالعاتی، ابتدا عصاره یا هورمون تزریق شد و متعاقب آن، ۱ ساعت پس از تزریق عصاره یا هورمون تست تیل فلیک به مدت ۳۰ دقیقه روی حیوان انجام شد.

در طول مطالعه، تمام قوانین بین‌المللی حقوق حیوانات بر اساس استانداردها رعایت شد [۲۱].

در بررسی‌های آماری، ابتدا از نرمال بودن داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS (Statistics 19)، با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف، اطمینان حاصل شد. در نهایت نتایج حاصل با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه بین گروه‌ها مقایسه شده، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و متعاقب آن، با استفاده از آزمون تعقیبی بن‌فرنی (Bonferroni)، معنی‌داری میان گروه‌ها تعیین شد. در این پژوهش از تحلیل واریانس یک‌طرفه بین آزمودنی (کاملاً تصادفی) و دو طرفه (وابسته) استفاده و سطح معناداری در حد کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## نتایج

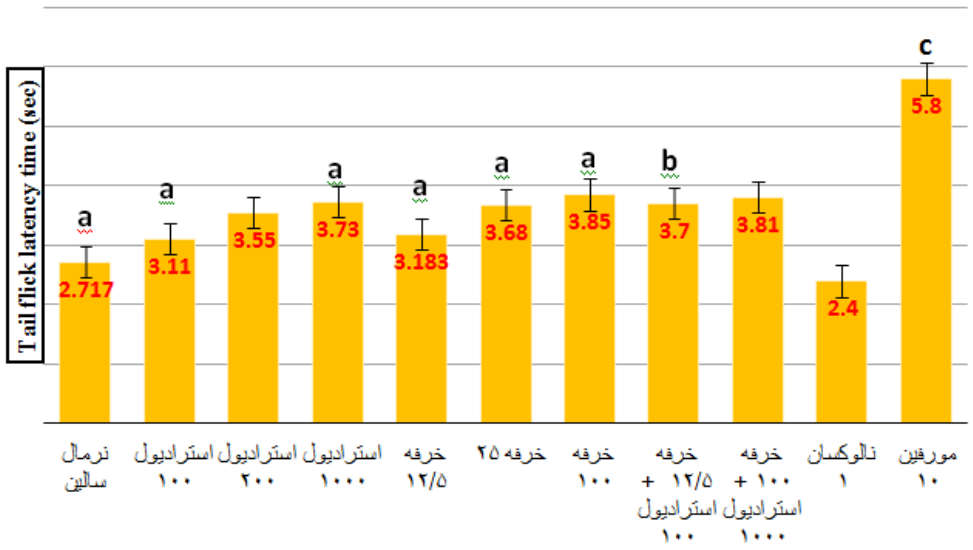
شکل شماره‌های ۱ و ۲ به ترتیب بیانگر تعداد و درصد حرکات جنباندن دم در تست تیل فلیک می‌باشد. مطابق نتایج



www.SID.ir

Archive of SID

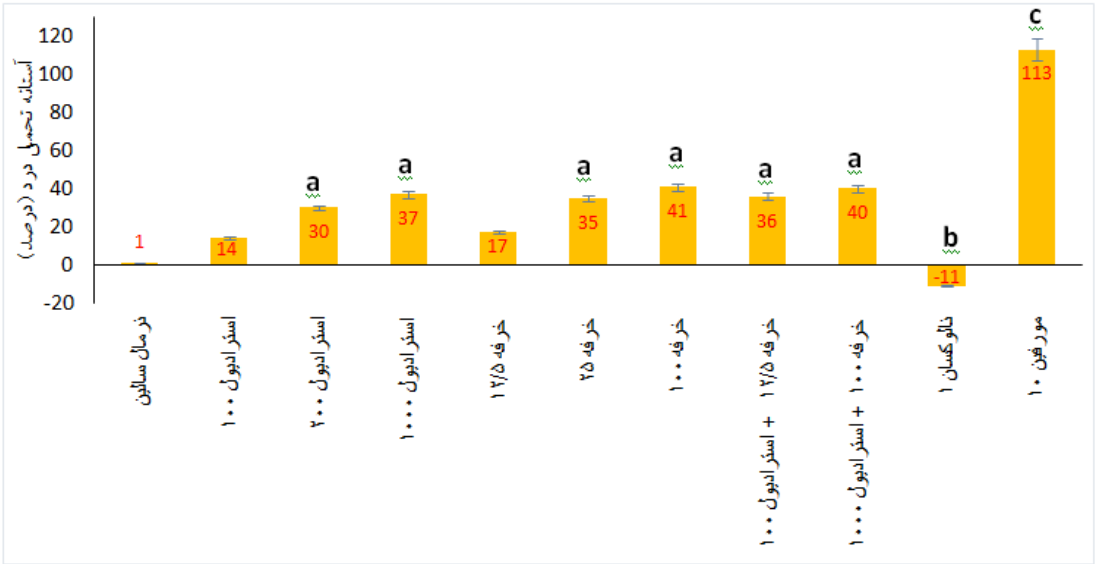





**شکل شماره ۱- مقایسه‌ی میانگین زمان تیل فلیک در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق نرمال سالین، دوزهای مختلف استرادیول، دوزهای مختلف خرفه، نالوکسان و مرفین نسبت به گروه کنترل در موش سوری ماده (همه اعداد محور افقی بر اساس میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌باشند)**

**a** $P\leq ۰/۰۵$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دریافت‌کننده نرمال سالین، **b** $P\leq ۰/۰۵$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دریافت‌کننده استرادیول و عصاره خرفه

**c** $P\leq ۰/۰۵$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دریافت‌کننده نالوکسان




**شکل شماره ۲- مقایسه‌ی درصد تیل فلیک در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق نرمال سالین، دوزهای مختلف استرادیول، دوزهای مختلف خرفه، نالوکسان و مرفین نسبت به گروه کنترل در موش سوری ماده (همه اعداد محور افقی بر اساس میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌باشند)**

**a** $P\leq ۰/۰۵$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دریافت‌کننده نرمال سالین

**b** $P\leq ۰/۰۵$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دریافت‌کننده استرادیول و عصاره خرفه

**c** $P\leq ۰/۰۵$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه دریافت‌کننده نالوکسان



www.SID.ir

Archive of SID



این مطالعه و با توجه به شکل شماره‌های ۱ و ۲، تزریق نرمال سالین اثر معنی‌داری بر حرکات دم در تست تیل فلیک نداشته است؛ بنابراین روند تزریق در این مطالعه بر نتایج تجربیات اثری نداشته است. همانطور در شکل شماره‌های ۱ و ۲ مشاهده می‌شود، تزریق استرادیول با دوز پایین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه دریافت‌کننده نرمال سالین، تغییر معنی‌داری در آستانه تحمل درد نداشته است (P<۰/۰۶). اما، دوز متوسط (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دوز بالای استرادیول (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب افزایش معنی‌دار آستانه تحمل درد (به ترتیب، ۳۰ و ۳۷ درصد) نسبت به گروه کنترل شده است (به ترتیب: P<۰/۰۰۹ و P<۰/۰۱).

از طرفی، آستانه تحمل درد بعد از تزریق دوز پایین عصاره خرفه تغییر معنی‌داری نداشته است (P<۰/۶۴۵). در حالی که دوزهای متوسط (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و بالای (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) عصاره خرفه موجب افزایش معنی‌دار آستانه تحمل درد (به ترتیب، ۳۵ و ۴۱ درصد) نسبت به گروه کنترل شده است (به ترتیب: P<۰/۰۰۵ و P <۰/۰۰۹). اما این سه گروه دریافت‌کننده عصاره خرفه در تست تحمل درد با همدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند.

با توجه به شکل شماره‌های ۱ و ۲، تزریق توأم دوز پایین عصاره خرفه (۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دوز پایین استرادیول (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و نیز تجویز توأم دوز بالای خرفه (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دوز بالای استرادیول (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، به لحاظ آماری نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف خرفه و گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف استرادیول تفاوت معنی‌داری نداشته است. اما، میانگین آستانه تحمل درد در این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است (به ترتیب: P<۰/۰۰۴ و P <۰/۰۰۶).

در شکل شماره‌های ۱ و ۲ مشاهده می‌شود که تزریق نالوکسان متعاقب با تزریق توأم دوز بالای خرفه و استرادیول، موجب کاهش معنی‌دار آستانه درد شده است (P<۰/۰۵). ولی بعد از تزریق مورفین در هر دو شکل شماره‌های ۱ و ۲ افزایش معنی‌دار آستانه درد مشاهده می‌شود (P <۰/۰۵).

## بحث

در این تحقیق در راستای استفاده از ترکیبات ضددردی طبیعی گیاهی و همچنین عوامل درون‌زادی که می‌تواند این مکانیسم ضددردی را تقویت نماید به بررسی نتایج حاصل از اثر عصاره آبی دانه خرفه و استرادیول بر آستانه درد در موش‌های سوری ماده پرداخته شده است.

نتایج حاصل از این پژوهش بیانگر آن است که دریافت دوز متوسط و بالای عصاره خرفه دارای اثر ضد دردی است و موجب افزایش آستانه درد و به عبارتی در تنظیم و تعدیل درد، نقشی کاهنده دارد. هم‌راستا با این یافته، تحقیقات دیگری نیز بیانگر اثر تعدیلی و تنظیمی عصاره خرفه بر درد می‌باشد و اثر ضدالتهابی عصاره الکلی خرفه، ادم ایجاد شده در پای موش صحرایی را کاهش می دهد [۲۲].

با توجه به اینکه انتقال حس درد از طریق نورون‌های حسی درد به مراکز فوق نخاعی صورت می‌گیرد، بنابراین تعدیل در این دردها ناشی از عواملی است که بر این مراکز اعمال اثر می‌کنند. با توجه به این موضوع، نتایج بررسی‌های مختلف نشان می‌دهد که عصاره آبی و الکلی خرفه دارای اثرات مختلفی بر روی سیستم عصبی است [۲۳، ۲۲]. همچنین، اثرات ضد دردی خرفه را می‌توان به فلاونویید و پتاسیم موجود در خرفه نسبت داد [۲۲]. تحقیقات نشان می‌دهد که فلاونوئیدها موجب مهار آنزیم سیکلواکسیژناز و در نتیجه مهار تولید اسید آراشیدونیک شده و از این طریق موجب کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها شده و در کنترل مرکزی درد نقش ایفا می‌کنند [۲۴]. از سویی، اثرات شل‌کنندگی عصاره خرفه به دلیل محتوای بالای یون پتاسیم ممکن است در اثر ضد دردی عصاره خرفه تأثیرگذار باشد [۲۲]. از آنجایی که افزایش دوز عصاره خرفه موجب افزایش اثر ضد دردی آن شد، می‌توان گفت اثرگذاری عصاره دانه خرفه وابسته به دوز است.

نتایج حاصل از این تحقیق بیانگر آن است که تجویز دوزهای متوسط و بالای استرادیول موجب افزایش سطح آستانه درد و کاهش حس درد در حیوان می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که هورمون‌های جنسی مانند استرادیول و



www.SID.ir

Archive of SID



پروژسترون بر دریافت درد و بی‌دردی تأثیرگذار هستند [۲۵]. علاوه بر این، برخی مطالعات نشان دهنده تأثیر استروئیدهای جنسی ماده در درد حرارتی است [۲۶]. تحقیقات نشان داده‌اند که استروژن‌ها با نقش تنظیمی بر روی نورون‌های ترشح‌کننده انکفالین در ستون مهره‌ها و نورون‌های ترشح‌کننده کاتکول آمین‌ها در ساقه مغز و مغز میانی در فرآیند درد شرکت می‌نمایند [۲۷]. در مطالعات دیگر بیان شده است که استروژن-ها نه تنها اثر اپیوییدها را تعدیل می‌کنند بلکه بر میزان تولید اپیوییدهای درون‌زاد هم اثر می‌گذارند [۲۸]. با توجه به نتایج تحقیق حاضر، استرادیول نیز همانند عصاره خرفه با افزایش دوز، موجب افزایش سطح آستانه درد شده و در نتیجه اثر ضد دردی بیشتری داشته است و این امر هنده آن است که شدت اثر استرادیول بر تنظیم و تعدیل درد وابسته به دوز می‌باشد. همچنین با توجه به نتایج، اثر دوزهای متوسط و بالای استرادیول و عصاره خرفه بر آستانه درد با همدیگر مشابه بوده که این موضوع ممکن است ناشی از وجود ترکیب‌های شبه استروئیدی در عصاره خرفه باشد [۲۹]، که موجب بروز اثرات مشابه با استرادیول شده است.

نتایج حاصل از این پژوهش بیانگر آن است که تزریق توأم عصاره دانه خرفه و استرادیول نسبت به دوز پایین استرادیول و نیز نسبت به دوز پایین عصاره خرفه تغییر معنی‌داری در سطح آستانه تحمل درد نداشته است. در مجموع می‌توان گفت که با تجویز توأم عصاره خرفه و استرادیول، احتمالا غلظت ترکیب-های مؤثر بر درد نسبتاً افزایش یافته که در نتیجه آن سطح آستانه تحمل درد در حیوان مقداری بالا رفته است. پژوهش‌های مختلف دیگری هم‌راستا با این تحقیق اثبات کرده‌اند که هورمون‌های جنسی ممکن است بر روی تحمل یا وابستگی به داروهای آرام‌کننده تأثیر بگذارند [۳۰].

با توجه به نتایج قبل از تست تیل فلیک تزریق نالوکسان، به عنوان مهارکننده گیرنده‌های اپیوئیدی [۳۱]، به گروه دریافت‌کننده توأم دوز بالای خرفه و استرادیول منجر به از بین رفتن اثر ضد دردی توأم خرفه و استرادیول می‌شود که این اثر نالوکسان با تزریق مورفین از بین رفته و موجب افزایش سطح آستانه درد می‌شود. این مشاهده نشان‌دهنده اثر عصاره خرفه و استرادیول بر سیستم اوپیوییدی و سیستم عصبی مرکزی است و همچنین بیان‌کننده اثرات شبیه مورفینی تزریق توأم خرفه و استرادیول می‌باشد. این نتایج با یافته‌های تحقیقات قبلی مبنی بر اینکه هورمون‌های جنسی با نقش تنظیمی برروی نورون‌های ترشح‌کننده انکفالین‌ها در ستون مهره‌ها و نورون‌های ترشح-کننده کاتکول‌آمین‌ها در ساقه مغز و مغز میانی در فرآیند درد شرکت می‌نمایند، مطابقت دارد [۱۸].

با توجه به اینکه فلاونوئیدها موجب مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها شده و از این طریق اثر ضد دردی بر گیرنده-های محیطی درد دارد [۳۲] از سویی، پژوهشگران نشان داده‌اند که عصاره تهیه شده از گونه‌های مختلف گیاهی از جمله خرفه غنی از فلاونویید می‌باشد [۳۳]. همچنین نشان داده شده است که فلاونوییدها می‌توانند از سد خون - مغز عبور کرده و وارد سیستم اعصاب مرکزی شوند [۳۴]. بنابراین ممکن است فلاونوئیدهای موجود در عصاره خرفه با عبور از سد خونی مغزی موجب فعال شدن گیرنده‌های اپیوئیدی سیستم اعصاب مرکزی و اعمال اثرات ضد دردی شده باشد [۳۶، ۳۵].

این یافته می‌تواند اثرات ضد دردی سیستم اوپیوییدی و داروهای شبه اوپیوییدی در سیستم عصبی مرکزی را تحت تأثیر قراردهد و نقش آنها را تقویت نماید و این یافته می‌تواند کاربردهای بالینی متعددی در حوزه سبب‌شناسی و درمان درد به همراه داشته باشد بدون اینکه عوارض و مضرات مواد مورفینی و یا داروهای ضد درد صناعی را داشته باشد.

مطالعه حاضر، تنها در محدوده بررسی داده‌های حاصل آز تست تیل فلیک انجام شده و از نظر بررسی مکانیسم‌های مولکولی محدودیت دارد. لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، بررسی اثر تزریق توأم عصاره آبی دانه خرفه و استرادیول بر میزان ترشح اوپیوئیدهای درون‌زاد در نورون‌های ترشح‌کننده انکفالین‌ها موجود در ستون مهره‌ها و نورون‌های ترشح‌کننده کاتکول آمین‌ها در ساقه مغز و مغز میانی و سایر مکانیسم‌های مولکولی با درد مورد بررسی قرار گیرد.



www.SID.ir

Archive of SID



## نتیجه‌گیری

به طور کلی با توجه به نتایج حاصل از تحقیق حاضر می‌توان گفت که عصاره خرفه و هورمون استرادیول در دوزهای مناسب می‌توانند موجب افزایش سطح آستانه درد و افزایش بی‌دردی در موش سوری ماده شوند. همچنین تزریق توأم عصاره خرفه و استرادیول به صورت وابسته به دوز موجب کاهش حس درد می‌شوند که احتمالاً این اثرات ضد دردی از طریق مسیر وابسته به اپیوئیدهای درونزاد صورت گرفته و بیان‌کننده اثرات شبه مورفینی ترکیب عصاره خرفه و استرادیول می‌باشد.

## تشکر و قدردانی

از بخش زیست‌شناسی دانشگاه آزاد همدان که با حمایت‌های مالی خود ما را در انجام این تحقیق (در قالب پایان‌نامه کارشناسی ارشد) یاری نمودند و از کمیته اخلاق زیستی بخش زیست‌شناسی که این تحقیق تحت نظر و با رعایت اصول اخلاقی آنها انجام شد، قدردانی می‌شود.

## منابع

**1.** Costigan M and Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *The Journal of Pain* 2000; 1 (3): 35-44.

**2.** Julius D and Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413 (6852): 203 - 10.

**3.** Deciga-Campos M, González-Trujano E, Navarrete A, Mata R and et al. Antinociceptive effect of selected Mexican traditional medicinal species. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2005; 48: 70-72.

**4.** Kamal-Uddin M, Juraimi AS, Begum M, Ismail MR, Rahim AA and Othman R. Floristic composition of weed community in turf grass area of West Peninsular Malaysia. *International Journal of Agriculture and Biology* 2009; 11 (1): 13-20.

**5.** Uddin MK, Juraimi AS, Ismail MR and Brosnan JT. Characterizing weed populations in different turfgrass sites throughout the Klang Valley of Western Peninsular Malaysia. *Weed Technol.* 2010; 24 (2): 173 - 81.

**6.** Shobeiri S, Sharei S, Heidari A and Kianbakht S. Portulaca oleracea L. in the treatment of patients with abnormal uterine bleeding: a pilot clinical trial. *Phytotherapy Res.* 2009; 23 (10): 1411 - 4.

**7.** El-Sayed M-IK. Effects of *Portulaca oleracea* L. seeds in treatment of type-2 diabetes mellitus patients as adjunctive and alternative therapy. *Journal of Ethnopharmacol.* 2011; 137 (1): 643-51.

**8.** Wenzel GE, Fontana J, Correa JB. The viscous mucilage from the weed *Portulaca oleracea* L. *Applied Biochemistry and Biotechnol.* 1990; 24 (1): 341-53.

**9.** Eidi A, Mortazavi P, Moghadam JZ and Mardani PM. Hepatoprotective effects of Portulaca oleracea extract against CCl4-induced damage in rats. *Pharmaceutical Biol.* 2015; 53 (7): 1042 - 51.

**10.** Yue T, Xiaosa W, Ruirui Q, Wencai S, Hailiang X and Min L. The Effects of Portulaca oleracea on Hypoxia-Induced Pulmonary Edema in Mice. *High Altitude Medicine & Biol.* 2015; 16 (1): 43 - 51.

**11.**Abd El-Azime AS, Hussein EM, Ashry OM. Synergestic effect of aqueous purslane (*Portulaca oleracea* L.) extract and fish oil on radiation-induced damage in rats. *International Journal of Radiation Biol.* 2014; 90 (12): 1184 - 90.

**12.** Yen G, Chen H and Peng H. Evaluation of the cytotoxicity, mutagenicity and antimutagenicity of emerging edible plants. *Food and Chemical Toxicol.* 2001; 39 (11): 1045 - 53.

**13.** Shughrue PJ, Lane MV and Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor-α and-β mRNA in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurol.* 1997; 388 (4): 507 - 25.



www.SID.ir

Archive of SID



**14.** Melmed Sh and Conn M. Endocrinology: basic and clinical principles. 11th ed. New York, NY: Humana Press, 2005, pp: 49-95.

**15.** Prentice A, Deary A, Goldbeck-Wood S, Farquhar C and Smith S. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *The Cochrane Library* 1999, pp: 1-9.

**16.** Butakov S and Ignatov I. [The effect of calcium-regulating hormones on pain sensitivity in rats]. *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiia* 1995; 59 (2): 9 - 11.

**17.** Kaptein AA. Transjecting growth hormone: continuous nightmare or controlled nuisance? Evaluation of a new needle-free device. Patient Preference & Adherence 2013, p: 7.

**18.** McEwen BS, Alves SE, Bulloch K and Weiland NG. Ovarian steroids and the brain implications for cognition and aging. *Neurology* 1997; 48 (5 Suppl 7): 8 - 15.

**19.** Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, Stefani R, Ceccarelli I, Bertaccini A and et al. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain* 2007; 132: 60-7.

**20.** Kaeidi A, Esmaeili-Mahani S, Abbasnejad M, Sheibani V, Rasoulian B, Hajializadeh Z and et al. Satureja khuzestanica attenuates apoptosis in hyperglycemic PC12 cells and spinal cord of diabetic rats. *Journal of Natural Medicines* 2013; 67 (1): 61-9.

**21.** Bayne K. Revised Guide for the Care and Use of Laboratory Animals available. American Physiological Society. *The Physiologist* 1996; 39 (4): 199-208.

**22.** Radhakrishnan R, Zakaria M, Islam M ,Chen H, Kamil M, Chan K and et al. Neuropharmacological actions of *Portulaca oleraceae* L v. sativa (Hawk). *Journal of Ethnopharmacol.* 2001; 76 (2): 171-6.

**23.** Rhudy JL, Bartley EJ, Palit S, Kerr KL, Kuhn BL, Martin SL and et al. Do sex hormones influence emotional modulation of pain and nociception in healthy women? *Biological Psychology* 2013; 94 (3): 534 - 44.

**24.** Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DE, Boelens PG, Van Norren K and Van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2001; 74 (4): 418 - 25.

**25.** Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007; 132: 3 - 12.

**26.** Lautenbacher S and Rollman GB. Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain* 1993; 53 (3): 255 - 64.

**27.** Fester L, Labitzke J, Hinz R, Behem C, Horling K, Bernhard T and et al. Estradiol responsiveness of synaptopodin in hippocampal neurons is mediated by estrogen receptor β. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2013; 138: 455 - 61.

**28.** Liu L, Howe P, Zhou Y-F, Xu Z-Q, Hocart C and Zhang R. Fatty acids and β-carotene in Australian purslane (*Portulaca oleracea*) varieties. *Journal of Chromatography A* 2000; 893 (1): 7 -13.

**29.** Calixto JB, Beirith A, Ferreira J, Santos AR, Filho VC and Yunes RA. Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytotherapy Res.* 2000; 14 (6): 401 - 18.

**30.** Karami R, Hosseini M, Khodabandehloo F, Khatami L and Taiarani Z. Different effects of L-arginine on morphine tolerance in sham and ovariectomized female mice. *Journal of Zhejiang University Science B* 2011; 12 (12): 1016 - 23.

**31.** Borras MC, Becerra L, Ploghaus A, Gostic JM, Dasilva A, Gonzalez RG and Borsook D. FMRI measurement of CNS responses to naloxone infusion and subsequent mild noxious thermal stimuli in healthy volunteers *JN Physiology* 2004; 91 (6): 2723 - 33.

**32.** Paper DH, Karall E, Kremser M and Krenn L. Comparison of the anti -inflammatory effects of Drosera rotundifolia and Drosera



www.SID.ir

Archive of SID



madagascariensisin the HET-CAM assay *Phytotherapy Res.* 2005; 19: 323 - 6.

**33.** Schölly T and Kapetanidis I. Flavonol andnaphthoquinones glycosides of Droserarotundifolia *Planta Med* 1989; 55: 611 - 2.

**34.** Loscalzo ML, Wasowski C, Alejandro C, PaladiniC A and Marder M. Opioid receptors areinvolved in the sedative and antinociceptive effectsof hesperidin as well as in its potentiation with benzodiazepines. *European J. Pharmacol.* 2008; 580: 306 - 13.

**35.** Grasshoff C, Drexler B, Rudolph U and Antkowiak B. Anaesthetic drugs linking molecularactions to clinical effects. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12: 3665 - 79

**36.** Nishiyama T. Analgesic effects of systemicmidazolam: comparison with intrathecaladministration *Can. J. Anaesth.* 2006; 53: 1004 - 9.



www.SID.ir