

مقایسه اثر هورمونهای جنسی بر فعالیت حرکتی در حضور عصاره هیدروالکلی بابونه در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر و ماده بالغ فاقد غدد جنسی

مهناز کسمتی^۱، حسن راعی^۱، محمد رضا زاد کرمی^۲

^۱اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

^۲اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده علوم ریاضی و کامپیوتر، گروه آمار

چکیده

فعالیت حرکتی یکی از پدیده های مهم و حیاتی فیزیولوژیک است. نشان داده شده که عصاره هیدروالکلی گل بابونه (*Matricaria Chamomilla*) بر فعالیت حرکتی در موش نر و ماده به شکل متفاوت عمل می کند. هدف از این مطالعه مقایسه اثر هورمونهای جنسی، در حضور عصاره هیدروالکلی بابونه بر رفتار حرکتی در موشهای نر و ماده می باشد که غدد جنسی آنها برداشته شده است. موشهای کوچک آزمایشگاهی فاقد غدد جنسی نر و ماده از نژاد *NMRI* به گروههای ۷ تایی دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گل بابونه، هورمون تستوسترون، استرادیول بنزوات و پروژسترون تقسیم شدند. دستگاه *Motor Activity Monitor* جهت ارزیابی شاخصهای فعالیت حرکتی (حرکت آرام و سریع، حرکات کلیشه ای آرام و سریع، بلند شدن *(Rearing)* آرام و سریع) همه گروهها استفاده شد. نتایج نشان داد که: تستوسترون به تنهایی در موشهای نر فاقد غدد جنسی تأثیر چندانی در میزان شاخصهای فعالیت حرکتی ندارد اما توأم با عصاره بابونه باعث کاهش شاخصهای فعالیت حرکتی می شود. استرادیول بنزوات بتنهایی و توأم با عصاره بابونه باعث افزایش شاخصهای فعالیت حرکتی در موشهای ماده فاقد غدد جنسی می گردد. پروژسترون بتنهایی و توأم با عصاره بابونه تأثیری در میزان شاخصهای فعالیت حرکتی نشان نداد همچنین تزریق توأم استرادیول و پروژسترون، در حضور و غیاب عصاره بابونه تغییری در فعالیت حرکتی ایجاد نمود. بنظر می رسد استرادیول و عصاره گل بابونه از طریق سیستم مشترک برخی شاخصهای فعالیت حرکتی را در موشهای ماده فاقد غدد جنسی افزایش و اثر همدیگر را تعدیل و یا تقویت می کنند. ضمن اینکه تصور می شود بین استرادیول و پروژسترون و همچنین بین عصاره بابونه و پروژسترون تداخل اثر وجود داشته باشد.

واژه های کلیدی: گل بابونه، فعالیت حرکتی، تست میدان باز، استرادیول بنزوات، پروژسترون، تستوسترون

مقدمه

دهد که جنس نر و ماده دارای دو شکلی جنسی در سیستمهای نوروترانسمیتری، حساسیت، پاسخ دهی به ترکیبات شیمیایی و دارویی و بروز بیماریها و اختلالات روانی در جنس نر و ماده می باشند. بنظر می رسد که سطوح هورمونی در گردش خون در نرها و ماده ها روند فیزیولوژیک مغز را به شکلی متفاوت تحت تأثیر قرار می دهد (۱۱۸، ۳۱ و ۱۵).

مطالعات متعدد حاکی از دخالت هورمونهای جنسی در اکثر پدیده های فیزیولوژیک همچون یادگیری، حافظه، درد، اضطراب، و فعالیت حرکتی است. از آنجاییکه اعمال هورمونی از طریق سیستمهای نوروترانسمیتری و مراکز متعدد مغزی میانجی گری می شود، همواره اثرات آنها بطور کمی و کیفی بین جنسها متفاوت است (۸، ۱۳ و ۱۶). بررسیها با توجه به نقش هورمونهای جنسی در تمایزات جنسی مغز و دلیل عمده در تفاوتهای جنسی، نشان می

با عصاره بابونه در موشهای نر و ماده بالغ فاقد غدد جنسی مقایسه و ارزیابی شد.

مواد و روشها

حیوانات مورد آزمایش: در آزمایشهای انجام شده از موشهای کوچک آزمایشگاهی، ۶-۴ ماهه از نژاد NMRI، نر (35 ± 4 گرم) و ماده (30 ± 4 گرم)، استفاده گردید. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری و از غذای فشرده ساخت شرکت دام و طیور پارس و آب معمولی شهر تغذیه شدند.

گروه بندی حیوانات: برای هر گروه آزمایش تعداد ۷ سر موش در نظر گرفته شد که در مجموع فعالیت حرکتی ۱۶ گروه نر و ماده فاقد غدد جنسی مورد ارزیابی فعالیت حرکتی قرار گرفت که شامل:

۱- گروههای نر فاقد غدد جنسی (دریافت کننده روغن کنجد، تستوسترون، بابونه به تنهایی، توام تستوسترون و سالین، توام تستوسترون و عصاره بابونه)

۲- گروههای ماده فاقد غدد جنسی (دریافت کننده روغن کنجد، استرادیول بنزوات، پروژسترون، توام استرادیول و پروژسترون، بابونه به تنهایی، توام استرادیول و سالین، توام استرادیول و عصاره بابونه، توام پروژسترون و سالین، توام پروژسترون و عصاره بابونه، توام استرادیول، پروژسترون و سالین و توام استرادیول، پروژسترون و عصاره بابونه)

برداشت غدد جنسی: موشها قبل از جراحی با ترکیبی از داروهای کتامین (100 mg/kg) و گزیلازین (10 mg/kg) ساخت شرکت آلفاسان هلند بیهوش شدند ($8,24$). جهت برداشتن بیضه‌ها ابتدا پوست اسکروتوم را شکافته و بعد از بستن رگهای خونی، بیضه‌ها بصورت دوطرفه جدا گردید. در اوارکتومی بعد از شکافت پوست و عضلات شکم لوله‌های اویداکت به‌مراه رگهای خونی بسته شد و تخمدانها دو طرف برداشته شد. برای ضد عفونی محل جراحی از محلول بتادین و پودر پنی سیلین استفاده گردید.

مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که شیوع و پیشرفت بیماری اختلال حرکتی پارکینسون در نرها بالاتر و مقاومت ماده‌ها نسبت به این اختلال بیشتر است (۲۸، ۳۲). شواهد موجود نقش خاص استروژن درمانی در کاهش پیشرفت بیماری آلزایمر و پارکینسون در زنان را پس از یائسگی نشان می‌دهد (۱۴). لذا اساسا درک مکانیسم و اساس تفاوت‌های جنسی در عملکرد هورمونهای گنادی برای فهم تأثیر متفاوت عوامل فارماکولوژیک و شیوع نابرابر یکسری از اختلالات در نرو ماده حائز اهمیت است.

در مطالعه پیشین نشان داده شد که عصاره گل بابونه فعالیت حرکتی را در موشهای نر و ماده بشکل متفاوت تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳). بطوریکه در دوزهای بالا شاخصهای فعالیت حرکتی را هم در نرهای سالم و هم فاقد بیضه کاهش داده در حالیکه شاخصهای فعالیت حرکتی را در ماده‌های سالم و فاقد تخمدان افزایش می‌دهد. افزایش فعالیت حرکتی در موشهای فاقد تخمدان بسیار بارزتر است. بنظر می‌رسد عصاره بابونه بطریقی کاهش فعالیت حرکتی ناشی از حذف تخمدانها را جبران می‌کند. از آنجایی که مطالعات فارماکولوژیکی متعدد نشان داده است، عصاره بابونه حاوی ترکیبات فیتواستروژنی بوده و در دوزهای بالا بعنوان آگونیست استروژن و پروژسترون عمل می‌کند (۱۸،۷). با توجه به خاصیت این نوع ترکیبات احتمال داده می‌شود که تفاوت اثر عصاره بابونه در موش نر و ماده (با هورمونهای جنسی متفاوت) بدلیل داشتن ترکیبات فوق الذکر و تداخل اثر آنها با هورمونهای جنسی است. از آنجا که برخی مطالعات نیز اشاره به اثر متفاوت هورمونهای جنسی در رابطه با فعالیت حرکتی (۲۰، ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۹، ۳۱، ۳۲) دارد (مشابه بابونه)، بجهت روشن شدن بیشتر مکانیسم اثر بابونه و امکان تداخل اثر آن (تقویت یا تضعیف) با هورمونهای جنسی و در پژوهش حاضر، اثر هورمونهای جنسی به تنهایی و توأم

Motor Activity Monitor مدل LE8811 ساخت کشور اسپانیا استفاده شد. این دستگاه شامل یک واحد ارزیاب (detection unit) (متشکل از کف و دو قاب چهارگوش رویهم، هر کدام مجهز به 16×16 سلول تشعشع کننده امواج مادون قرمز (Infrared beams) (فرستنده) و 16×16 سلول گیرنده) و یک واحد کنترل متصل به کامپیوتر و مرتبط با نرم افزار ویژه (جهت پیکربندی پارامترها و تنظیمات لازم) است که بصورت اتوماتیک و دیجیتالی پارامترهای حرکتی را آنالیز و آنها را ثبت و ذخیره می کند. تعیین فعالیت حرکتی و آنالیز پارامترهای آن بر اساس فراوانی و سرعت شکستن امواجی است که در زمان حرکت حیوان، قطع می شود.

پارامترهای قابل سنجش توسط این دستگاه به شرح زیر می باشد:

تعداد حرکات آرام (S_MOV): Number of slow movements

تعداد حرکات سریع (F_MOV): Number of fast movements

تعداد حرکات کلیشه ای آرام (S_STE): Number of slow stereotyped movements

تعداد حرکات کلیشه ای سریع (F_STE): Number of fast stereotyped movements

تعداد بلند شدن آرام (S_REA): Number of slow rearing

تعداد بلند شدن سریع (F_REA): Number of fast rearing

از این پارامترها ۴ پارامتر اول را قاب پائینی و ۲ پارامتر آخر را قاب بالائی آنالیز می کند.

ثبت فعالیت حرکتی: جهت ارزیابی فعالیت حرکتی، ۲۴ ساعت قبل از آزمایش و ثبت حرکات هر یک از موشها بمدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه بمنظور سازگاری با محیط رها شد و پس از آن (روز دوم یا روز بعد) در مرحله آزمایش بعد از قرار دادن هر حیوان در یکی از چهار گوشه واحد ارزیاب (صورت رو به کنج)، دکمه شروع را فشار داده تا دستگاه در مدت تنظیم شده بطور اتوماتیک

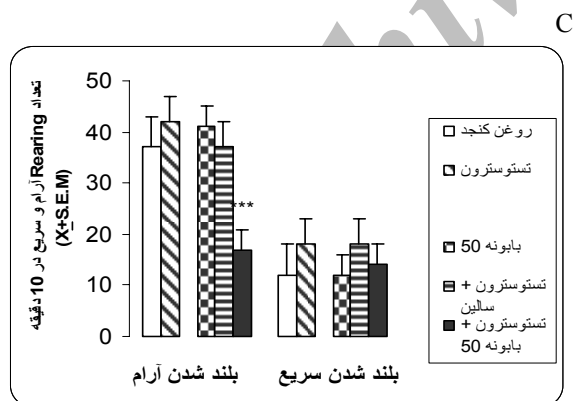
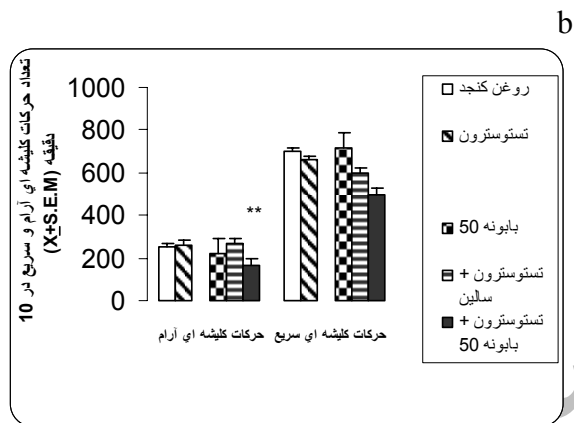
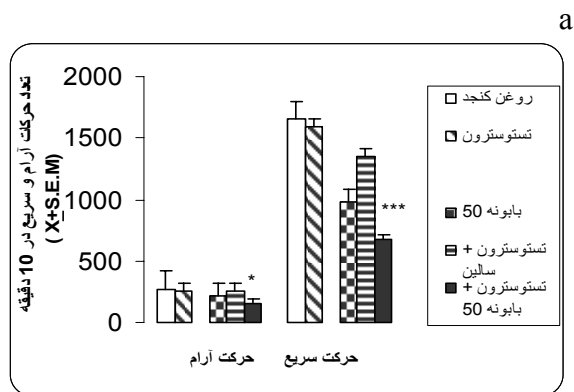
موشهای جراحی شده پس از گذشت ۱۵ روز دوره بهبودی تیمار شدند (۲۳،۲۴).

هورمونهای جنسی بصورت زیر پوستی (s.c.) به گروههای نر و ماده فاقد غدد جنسی تزریق شد. برای این منظور از تستوسترون آنانات (۲ میلی گرم بر کیلوگرم)، استرادیول بنزوات (۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم) و پروژسترون (۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) ساخت شرکت داروسازی ابوریحان استفاده گردید. از آنجایی که هورمونها در روغن کنجد حل شده بود این روغن بعنوان شاهد تزریق مورد استفاده قرار گرفت. تمام گروهها ۳۰ دقیقه بعد از تزریق آزمایش شدند (۲۷،۳۰،۲۹،۱۷). گروههای آزمایشی دریافت کننده عصاره بابونه (دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و سالیین (شاهد) نیز ۳۰ دقیقه بعد از تزریق (داخل صفاقی i.p.) مورد ارزیابی قرار گرفتند (۳۵، ۵، ۴، ۱).

عصاره گیری بابونه: در این پژوهش از سر گلهای تازه و خشک شده گیاه بابونه با نام علمی (*Matricaria Chamomilla*) تهیه شده از شرکت گل داروی اصفهان، استفاده گردید. عصاره گیری گل بابونه با خیساندن انجام شد. برای این کار سر شاخه های گلدار خشک شده گیاه بابونه بوسیله آسیاب برقی در حد ملایم پودر گردید. ۲۰ گرم از پودر حاصل با ۲۰۰ میلی لیتر الکل اتیلیک ۷۰ درجه مخلوط و پس از گذشت ۴۸ ساعت محتویات داخل ظرف بوسیله کاغذ صافی و قیف شیشه ای صاف گردید. محلول صاف شده به بالن منتقل و حلال آن با دستگاه روتاری (تنظیم شده در دمای ۷۰ درجه با دور متوسط) خارج شد. مایع غلیظ حاصل روی شیشه ای پهن و در آون ۵۰ درجه خشک گردید. پس از آن عصاره خشک شده به نرمی از روی شیشه جمع آوری و پودر حاصل برای تهیه دوزهای مورد نظر عصاره هیدروالکلی بابونه مورد استفاده قرار گرفت (۲،۳).

دستگاه ثبت کننده فعالیت حرکتی: جهت ارزیابی فعالیت و رفتارهای حرکتی در "تست میدان باز" از دستگاه

بنابر این می توان نتیجه گرفت که تستوسترون تأثیری در فعالیت حرکتی موشهای نر ندارد (نمودار ۱- c, b, a).



نمودار ۱- مقایسه تعداد شاخصهای فعالیت حرکتی سریع و آرام بین گروههای نر فاقد غدد جنسی دریافت کننده تستوسترون (2mg/kg) و دریافت کننده روغن کنجد و نیز گروههای فاقد غدد جنسی دریافت کننده عصاره بابونه و توام تستوسترون و عصاره بابونه (50mg/kg) و دریافت کننده توام تستوسترون و سالیلین در تست میدان باز، $P < 0.05 = *$ $N=7$ $P < 0.001 = ***$ $P < 0.01 = **$ ، a: حرکت ، b: حرکت کلیشه ای

c: بلند شدن

حرکات حیوان را آنالیز و پارامترهای حرکتی را ثبت و ذخیره کند.

تمامی آزمایشها در فاز روشنایی بین ساعت ۸ صبح تا ۲ بعد از ظهر و در زیر نور فلورسانت معمولی آزمایشگاه صورت گرفت و بعد از پایان هر آزمایش کف و دیوارهای واحد ارزیاب با پنبه آغشته به الکل تمیز و خشک گردید. همچنین در ابتدای هر آزمایش کف دستگاه با یک محلول بدبو یا زننده (بمنظور دوری از اثر تحریکی بالقوه باقیمانده بوی ادرار و مدفوع حیوان قبلی بر روی فعالیت حرکتی) بطور ملایم آغشته شد. در این کار از روغن بادام تلخ استفاده گردید (۳۵). در تمامی آزمایشات زمان ثبت فعالیت حرکتی ۱۰ دقیقه و $Level = 6$ * (معادل 10 M/S) تنظیم شد (* به این مفهوم که دستگاه شکستن امواج با سرعت ۱۰ و بالاتر از آن را جزء حرکات سریع و کمتر از آنرا جزء حرکات آرام محاسبه می کند).

آنالیز آماری: برای ارزیابی آماری داده ها از نرم افزار SPSS استفاده شد و با آزمون t میانگین داده ها مورد مقایسه و آنالیز قرار گرفت برای تمام آزمایشات انجام شده سطح معنی دار $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. رسم نمودارها با نرم افزار EXCEL و میانگین بصورت (Mean \pm S.E.M) نمایش داده شد.

نتایج

بررسی اثر تستوسترون بر میزان شاخصهای فعالیت حرکتی در موشهای نر فاقد غدد جنسی در تست میدان باز: مقایسه شاخص های فعالیت حرکتی بین دو گروه آزمایش (دریافت کننده تستوسترون) و گروه شاهد (دریافت کننده روغن کنجد) در آزمون t نشان داد که بین دو گروه از نظر شاخصهای فعالیت حرکتی (حرکات آرام و سریع، حرکات کلیشه ای آرام و سریع و حرکات بلند شدن آرام و سریع) اختلاف معنی دار وجود ندارد،

بنابراین می توان نتیجه گرفت که استرادیول بنزوات فعالیت حرکتی را در تست میدان باز در موشهای فاقد غدد جنسی افزایش می دهد در صورتیکه پروژسترون و تزریق توأم استرادیول و پروژسترون تأثیری در فعالیت حرکتی موشهای ماده اوارکتومی ندارد (نمودار ۲- a, b, c).

بررسی اثر تجویز استرادیول، پروژسترون و تزریق توأم استرادیول + پروژسترون در حضور و غیاب عصاره هیدروالکلی بابونه بر میزان شاخصهای فعالیت حرکتی موشهای ماده فاقد غدد جنسی در تست میدان باز: مقایسه شاخصهای فعالیت حرکتی بین گروه دریافت کننده توأم استرادیول و عصاره بابونه با گروه دریافت کننده توأم استرادیول و سالین در آزمون t نشان داد که بین دو گروه در شاخصهای حرکتی تعداد حرکات سریع ($P < 0.05$) و تعداد بلند شدن سریع ($P < 0.05$) اختلاف معنی دار است.

مقایسه شاخصهای فعالیت حرکتی بین گروه دریافت کننده توأم پروژسترون و عصاره بابونه با گروه دریافت کننده توأم پروژسترون و سالین در آزمون t نشان داد که بین دو گروه در میزان شاخصهای فعالیت حرکتی تفاوت معنی دار نیست. همچنین مقایسه شاخصهای حرکتی بین گروه دریافت کننده توأم استرادیول، پروژسترون و عصاره بابونه با گروه شاهد در آزمون t نشان داد که بین دو گروه در شاخصهای فعالیت حرکتی تفاوت معنی دار وجود ندارد.

با مقایسه گروههای دریافت کننده گل بابونه به تنهایی (بعنوان کنترل) با گروههای دریافت کننده استرادیول+بابونه و پروژسترون + بابونه در حرکات سریع و بلند شدن آرام اختلاف معنی دار مشاهده گردید ($P < 0.05$).

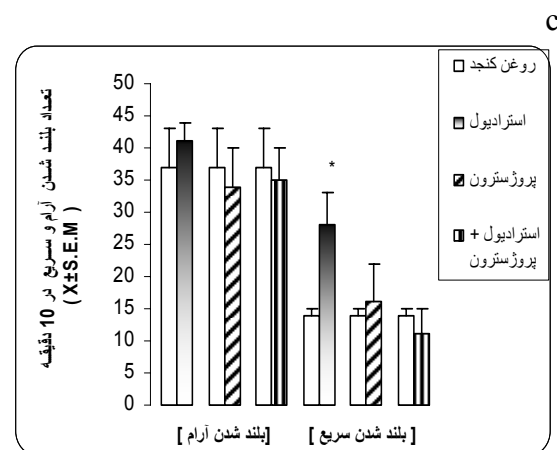
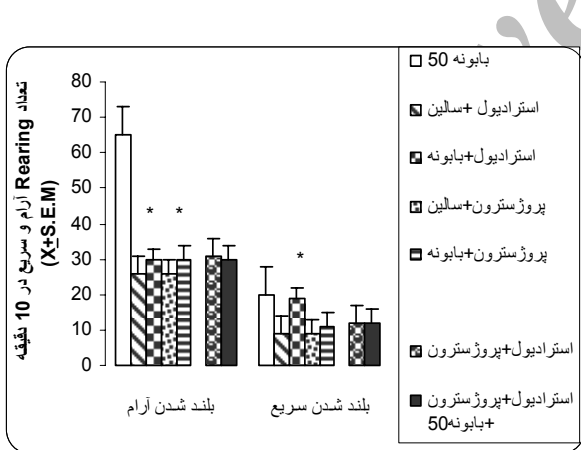
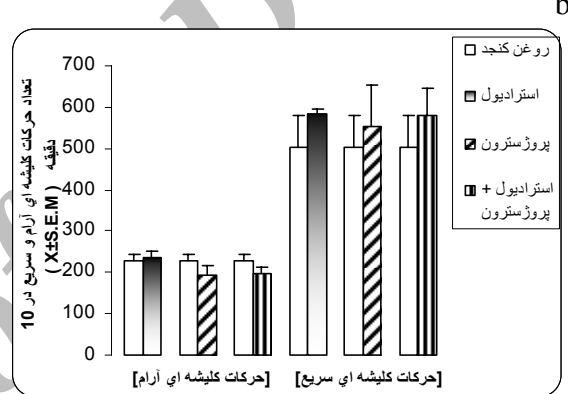
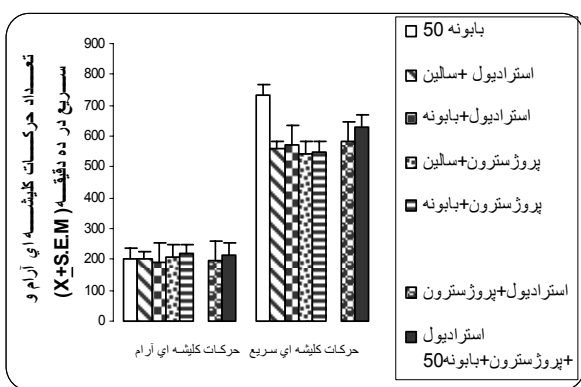
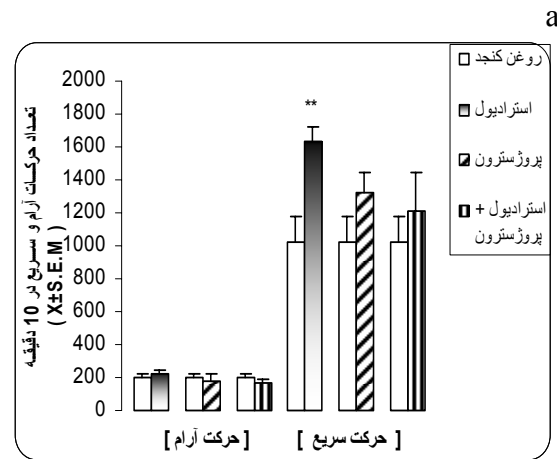
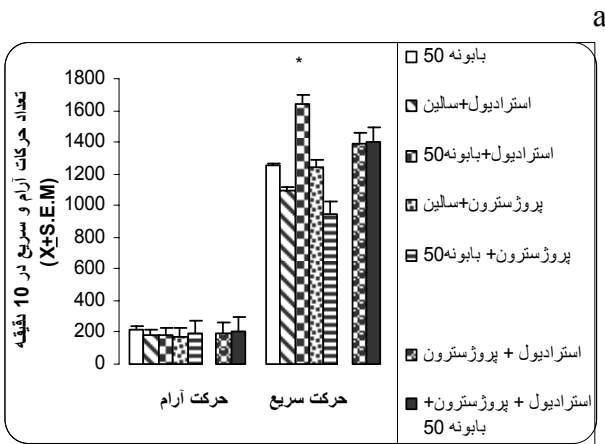
نتیجه کلی اینکه فقط استرادیول در حضور عصاره بابونه فعالیت حرکتی سریع و بلند شدن سریع را در موشهای ماده افزایش می دهد (نمودار ۳- a, b, c).

بررسی و مقایسه اثر توأم تستوسترون و عصاره بابونه بر میزان شاخصهای فعالیت حرکتی در موشهای نر فاقد غدد جنسی: مقایسه شاخصهای حرکتی بین گروه دریافت کننده توأم تستوسترون و عصاره بابونه (50 mg/kg) با گروه دریافت کننده توأم تستوسترون و سالین در آزمون t نشان داد که بین دو گروه در شاخصهای حرکتی تعداد حرکت آرام ($P < 0.05$)، تعداد حرکت سریع ($P < 0.001$)، تعداد حرکات کلیشه ای آرام ($P < 0.01$) و تعداد بلند شدن آرام ($P < 0.001$) تفاوت معنی دار وجود دارد در حالیکه جز در مورد آخر با بابونه به تنهایی اختلاف معنی داری ندارد. نتیجه اینکه تجویز توأم عصاره بابونه و تستوسترون فعالیت حرکتی را در موشهای نر کاهش می دهد و علت این کاهش احتمالاً عصاره بابونه می باشد (نمودار ۱).

بررسی اثر استرادیول بنزوات، پروژسترون و توأم استرادیول و پروژسترون بر میزان شاخصهای فعالیت حرکتی در موشهای ماده فاقد غدد جنسی در تست میدان باز: مقایسه شاخصهای فعالیت حرکتی بین موشهای اوارکتومی دریافت کننده استرادیول با گروه دریافت کننده روغن کنجد در آزمون t نشان داد که بین دو گروه در شاخصهای حرکتی تعداد حرکت سریع ($P < 0.01$) و تعداد بلند شدن سریع تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) است.

مقایسه شاخصهای فعالیت حرکتی بین موش اوارکتومی دریافت کننده پروژسترون و دریافت کننده روغن کنجد در آزمون t نشان داد که بین دو گروه در شاخصهای حرکتی تفاوت معنی دار وجود ندارد.

مقایسه شاخصهای فعالیت حرکتی موشهای اوارکتومی دریافت کننده توأم استرادیول و پروژسترون با موشهای دریافت کننده روغن کنجد در آزمون t نشان داد که بین دو گروه در شاخصهای حرکتی تفاوت معنی دار وجود ندارد.



نمودار ۲- مقایسه شاخصهای فعالیت حرکتی گروههای ماده فاقد غدد جنسی دریافت کننده استرادیول (0.1 mg/kg)، پروژسترون (0.5mg/kg) و توام استرادیول و پروژسترون با گروه شاهد (دریافت کننده روغن کنجد) در تست میدان باز مربوط به موشهای ماده. P<0.05=* P<0.01=** N=7 a: حرکت b: حرکت c: بلند شدن

نمودار ۳- مقایسه شاخصهای فعالیت حرکتی بین گروههای ماده فاقد غدد جنسی دریافت کننده هورمونهای تخمدانی (استرادیول و پروژسترون) و عصاره بابونه به تنهایی و توام و دریافت کننده هورمونهای تخمدانی و سالین در تست میدان باز N=7 P<0.05=* a: حرکت b: حرکت کلیشه ای c: بلند شدن

بحث

بطور معنی‌داری کاهش می‌دهد. در همین راستا بمنظور روشن شدن مکانیسم کاهش حرکت، تزریق فلومازنیل و پیکروتوکسین (آنتاگونیست گیرنده گابا) پیش از درمان موشها با آپی ژنین و کریزین نتوانست این اثر را بلوکه کند (۲۹،۶). اگر چه مشخص شده است عصاره بابونه و تستوسترون از طریق سیستم گابا اضطراب را کاهش و اثرات سینرژیک اعمال می‌کنند (۱۷) ولی در مورد پدیده فعالیت حرکتی این حالت دیده نمی‌شود لذا با توجه به شواهد موجود بنظر می‌رسد که هیچ تداخل اثری بین هورمون تستوسترون و عصاره بابونه در فعالیت حرکتی وجود ندارد و اثر عصاره بابونه در کاهش فعالیت حرکتی احتمالاً از طریق سیستمهای نوروترانسمیتری دیگر میانجی‌گری می‌شود.

در ضمن نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق استرادیول بنزوات به موشهای ماده فاقد تخمدان شاخصهای فعالیت حرکتی را افزایش می‌دهد در صورتیکه تزریق پروژسترون و همچنین تجویز توام استرادیول و پروژسترون این اثر را ندارد. مؤید این نتیجه مطالعه ای است که توسط استیسی (Stacy) و همکارانش صورت گرفته است. آنها نشان دادند که سطح فعالیت‌های حرکتی در موشهای اوارکتومی که با استرادیول درمان شدند بیشتر از ماده‌های درمان نشده با استرادیول است (۳۴). مطالعات متعددی در زمینه رفتاری و سلولی و مولکولی تأیید کننده نقش بارز استروژن در میانجی‌گری رفتارهای حرکتی است که نتایج حاضر را نیز مورد تأیید قرار می‌دهد. در رابطه با بررسی مکانیسم عمل هورمونهای جنسی مطالعاتی صورت گرفته است مثلاً میشل و همکارانش گزارش داده اند که اوارکتومی باعث کاهش معنی‌دار فعالیت حرکتی، کاهش ترشح دوپامین، بلوکه شدن تحریک آمفتامین و آپومورفین در القاء رفتارهای حرکتی می‌شود (۳۱). همچنین اگوا (Ogawa) و همکارانش دریافتند که استروژن در موشهای ماده فعالیت حرکتی را از طریق گیرنده‌های استروژنی آلفا افزایش می‌دهد و در ادامه ثابت کردند که درمان موشهای اوارکتومی با

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تزریق تستوسترون تأثیری در شاخصهای فعالیت حرکتی موشهای نر فاقد غدد جنسی ندارد. در حالیکه تزریق توأم تستوسترون و عصاره بابونه باعث کاهش معنی‌دار شاخصهای فعالیت حرکتی می‌شود. در ارتباط با اثر هورمون تستوسترون بر فعالیت حرکتی جرمی و مارتینز (Jermy & Martinez) طی دو تحقیق جداگانه نشان دادند که تزریق تستوسترون در یک محدوده دوزی وسیع اثر مستقیمی روی فعالیت حرکتی موشهای فاقد بیضه در تست میدان باز و ماز بعلاوه مرتفع ندارد (۲۰،۱۷) که مشابه تحقیق حاضر است. همچنین شواهد دیگری نیز وجود دارد که نشان می‌دهد تزریق مرکزی تستوسترون به داخل آکومبوس و ناحیه پری‌اپتیک در موشهای نر سالم و فاقد غدد جنسی نیز تأثیری بر فعالیت حرکتی ندارد (۲۰). ضمناً پژوهش پیشین نویسندگان مقاله و نیز میشل (Michelle) و همکارانش مبنی بر عدم تأثیر حذف بیضه در فعالیت حرکتی موشهای نر تأیید دیگری بر یافته‌های حاضر است (۳۱،۳) گرچه برخی محققین گزارش نمودند که موشهای صحرایی درمان شده با تستوسترون سطوح بالاتری از فعالیت را نسبت به نرهای اخته شده نشان می‌دهند زیرا در این موشها بین میزان تستوسترون پلازما و میزان فعالیت حرکتی ارتباط مستقیم و معنی‌دار وجود دارد (۲۹)، که بنظر می‌رسد این اختلاف نتیجه، احتمالاً ناشی از دوز دارو و یا نژاد موش باشد. البته جهت اثبات این مطلب نیاز به آزمایشهای گسترده‌تر است.

در ارتباط با اثر عصاره گل بابونه بر فعالیت حرکتی گزارشهای بسیار محدودی وجود دارد. برای مثال آلون و زانولی (Avalone & Zanoli) طی دو مطالعه گزارش دادند که تزریق داخل صفاقی آپی ژنین و کریزین دو فلاونوئید جدا شده از عصاره متانولی گل بابونه پارامترهای بلند شدن و کل مسافت پیموده شده را در موشهای نر سالم

تصور می شود اثرات متناقض مشاهده شده در یکسری از مطالعات مرتبط با شرایط آزمایش، مدل ارزیابی، دوره درمان و دوز مصرفی هورمونها باشد. در نتایج حاضر بنظر می رسد بین پروژسترون و استرادیول در دوزهای فارماکولوژیک تداخل اثر وجود دارد.

تزریق توام هورمونهای تخمدانی و عصاره بابونه همچنین نشان داد که استرادیول در حضور عصاره بابونه شاخصهای فعالیت حرکتی را در موشهای فاقد تخمدان بطور معنی داری افزایش می دهد. در صورتیکه تجویز توام پروژسترون و عصاره بابونه و توام استرادیول، پروژسترون، و عصاره بابونه تأثیری در شاخصهای فعالیت حرکتی ندارد. در مطالعه قبلی نشان داده شد که عصاره بابونه در فقدان تخمدان فعالیت حرکتی را بشدت افزایش می دهد (۳). با توجه به اثرات مشابه استرادیول و عصاره بابونه در افزایش برخی از شاخصهای فعالیت حرکتی بنظر می رسد. این دو، از طریق سیستم مشابه، برخی فعالیتها حرکتی را در موش ماده افزایش و اثر همدیگر را تعدیل و تا اندازه ای تقویت می کنند. مطالعات فارماکولوژیکی متعددی نشان می دهد که عصاره بابونه حاوی فلاونوئیدهای آپی ژنین و کریزین است که دارای اثرات فیتواستروژنیک می باشند و در دوزهای بالا بعنوان آگونیست استروژن و پروژسترون عمل می کنند که قابلیت اتصال به هر دو نوع گیرنده کلاسیک و غیر کلاسیک استروژن را داشته و اثرات استروژنیک را اعمال می کنند (۷، ۱۸، ۲۲، ۳۶)، گرچه این اثر بسته به جنسیت و حالات گنادی حیوان می تواند متفاوت باشد (۹). ناکازاوا (Nakazawa) و همکارانش در تست شنای اجباری (FST) (Forced Swimming Test) نشان دادند که آپی ژنین زمان بی حرکتی را در موش بشکل معنی داری کاهش می دهد بطوریکه تجویز توام آن با هالوپریدول (آنتاگونیست گیرنده های دوپامینی) این اثر رفتاری را متوقف می کند (۲۴). نتایج بدست آمده نشان می دهد که عصاره بابونه در جنس نر و ماده بطور متفاوت عمل می کند و این اختلاف می تواند ناشی از تفاوتهای

استرادیول هم فعالیت حرکتی در مدل چرخ گردان و هم میدان باز را افزایش می دهد (۲۶، ۲۷). همچنین مشخص شده است که بین سطح فعالیتها حرکتی، تغییر ترشح دوپامین، سیکل استروس و سطح استرادیول و پروژسترون پلازما ارتباط مستقیم وجود دارد (۲۱، ۳۳). همچنین گزارشهایی وجود دارد که نشان داد تجویز استرادیول منجر به افزایش وابسته به دوز فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین استریاتال می شود (۳۳). مطالعات اخیر نشان داد که استرادیول از طریق درگیری با گیرنده های غیر کلاسیک (غشایی) با اثر غیر ژنومی سریع فعالیت حرکتی را میانجی گری می کند. همچنین گزارش شده است که تزریق استرادیول به داخل استریاتوم بسرعت باعث رفتارهای چرخشی می شود و نمایش رفتارهای حرکتی را افزایش می دهد (۱۰۸). فرایل (Fraile) و همکارانش گزارش دادند که تجویز پروژسترون در رتهای نر و ماده باعث کاهش رفتارهای پرخاشگرانه و تسهیل رفتارهای جنسی می شود، بدون اینکه فعالیت و رفتارهای حرکتی را تغییر دهد (۱۲) که باز هم مشابه نتایج ما می باشد. در مقابل گزارشهایی نیز وجود دارد که نشان می دهند پروژسترون و متابولیتهای آن با تعدیل و تقویت لقاء گیرنده های گابا باعث مهار عصبی و اعمال اثرات ضد اضطرابی و کاهش فعالیت حرکتی می شود (۱۹، ۲۶). در بررسی دیگر مشخص شد که درمان مزمن موشهای ماده فاقد تخمدان برای ۱۴ روز متوالی همان اثرات استرادیول را بر روی دوپامین و رفتارهای حرکتی وابسته به آن اعمال می کند، بر این اساس مکانیسم عمل حاد و مزمن استرادیول و پروژسترون در بالا بردن سطح دوپامین متفاوت است. اثرات حاد و سریع استرادیول ممکن است از طریق گیرنده های غشایی و اثرات مزمن پروژسترون بواسطه فعال سازی گیرنده های پروژسترونی داخل سلولی در این سلولها میانجی گری شود (۳۳). گرچه احتمال تعدیل رفتارهای حرکتی بواسطه اثر هورمونهای جنسی بر سیستمهای نوروترانسمیتری دیگر نیز وجود دارد (۱۸، ۳۵).

بنظر می رسد عصاره بابونه در حضور پروژسترون و توأم با استرادیول و پروژسترون در دوزهای فارماکولوژیک تداخل اثر دارد. بنابراین جهت روشن شدن بیشتر موضوع پیشنهاد می شود اثر عصاره گل بابونه به همراه آنتاگونیست گیرنده های استروژنی و سیستم دوپامینرژیک و گابا آرژیک در موشهای نر و ماده بررسی و مورد مقایسه شود.

جنسی در سطح مغز و سطح هورمونی باشد که در یک محدوده وابسته به جنس فعالیت حرکتی را در جنس نر کاهش و در جنس ماده افزایش می دهد. تصور می شود عصاره بابونه از طریق اثرات استروژنیک، با تحت تأثیر قرار دادن سیستم دوپامینرژیک، فعالیت حرکتی را در موش ماده افزایش و اثر استرادیول را تقویت کند. ضمن اینکه

منابع

غیاب غدد جنسی، خلاصه مقالات هفدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران، ص ۱۱۰.

۱- برفی نژاد، ن.، کسمتی، م.، زاد کرمی، م.، (۱۳۸۳) اثر عصاره آبی و هیدروالکلی بابونه بر درد حاد و مزمن در موش کوچک آزمایشگاهی نر و ماده بالغ، خلاصه مقالات چهارمین همایش علمی سالیانه انجمن بررسی و مطالعه درد در ایران، ص ۶۱.

۴- زرگری، ع.، (۱۳۷۸) گیاهان دارویی، جلد سوم، چاپ چهارم، ص ۱۶۰-۱۵۳، انتشارات دانشگاه تهران.

۲- درزی، م.، حاج سید هادی، س.، (۱۳۸۰) آشنایی با گیاه دارویی بابونه، نشریه زیتون، شماره ۱۴۹، ص ۶۲-۶۰.

۵- کسمتی، م.، پورمهدی راد، گ.، زاد کرمی، م.، (۱۳۸۳) مقایسه اثر اضطراب زدایی گل بابونه در حضور و عدم حضور غدد جنسی در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر و ماده بالغ، خلاصه مقالات سومین کنگره بیولوژی کاربردی با دامنه بین المللی، ص ۲۵۴.

۳- راعی، ح.، کسمتی، م.، زاد کرمی، م.، (۱۳۸۴) اثر عصاره گل بابونه بر فعالیت حرکتی موشهای سوری نر و ماده بالغ در حضور و

6- Avallone R, Zanolli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. (2000) Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria Chamomilla*; *Biochemical Pharmacology*, 55:1387-1394.

alphaxalone on aggressive, reproductive and locomotor behavior; *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30 (3): 729-735.

7- Brinhot V, Hossaini A, Svendsen GW, Brouwer C, Nielsen E. (2000) Estrogenic activity of flavonoids in mice. The importance of receptor distribution, metabolism and bioavailability; *Food Chemical Toxicology*, 38:555-564.

13-Galeeva A, Pentti Tuohimaa. (2001) Analysis of mouse plus-maze behavior modulated by ovarian steroids; *Behavioral Brain Research*, 119: 41-47.

8- Bruce S, McEwen and Stephen E. (1999) Estrogen actions in the central nervous system; *Endocrine Reviews*, 20 (3): 279-307.

14-Green Pattie S, Simpkins James W. (2000) Neuroprotective effect of estrogen: potential mechanisms of action; *Int. J. Developmental Neuroscience*, 18: 347-358.

9- Edwin D, Lephart A, Timoty W, West K, Scott Weber. (2002) Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens; *Neurotoxicology and Teratology*, 24:5-16.

15-Hu Ming and Becker Jill B. (2003) Effects of sex and estrogen on behavior sensitization to cocaine in rats; *The Journal of Neuroscience*, 23 (2): 693-699.

10-Fitch RH, & Denenberg VH. (1999) A role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain; *Behavioral and Brain Sciences*, 11: 933-942.

16-Imwalle DB, Scordalakes EM, Rissman F. (2002) Estrogen receptor α influences socially motivated behaviors; *Hormones and Behavior*, 42: 484-491.

11-Forgie ML and Stewart J. (1993) Sex differences in amphetamine induced locomotor activity in adult rats: Role of testosterone exposure in the neonatal period; *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 46 (3): 637-645.

17-Jeremy L, Aikey, John G, Nyby, David M, Anmuth, Peter J, Jammes. (2002) Testosterone rapidly reduces anxiety in male house mice (*Mus musculus*); *Hormones and Behavior*, 42(4): 448-460.

12-Fraile IG, McEwen BS, and Pfaff DW. (1988) Comparative effects of progesterone and

18-Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B. (1998) Interaction of estrogen chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta, *Endocrinology*, 139: 4256-4263.

- 19-Martinez-Mota L, Carlos M, Contreras, Saavedra M. (1999) Progesterone reduces immobility in rats forced swim; Archives of Medical Research, 30: 296-289.
- 20-Martinez-Sanchis S, Aragon CMG, Salvador A. (2002) Cocaine-induced locomotor activity is enhanced by exogenous testosterone; Physiology & Behavior, 76 (4-5): 605-609.
- 21-Matthews Gary G. (1998) Neurobiology, Molecules, Cells and Systems; Black Well Science, 234-258.
- 22-Morgan MA, Pfaff DW.(2001) Effects of estrogen on activity and fear – related behaviors in mice; Hormones and Behavior, 40: 472-482.
- 23-Morgan MA, Pfaff DW. (2002) Estrogens effects on activity, and fear in two mouse strains; Behavioural Brain Research, 132: 85-93.
- 24-Nakazawa T, Yasuda T, Ueda J, and Ohsawa K. (2003) Antidepressant-like effects of apigenin and 2,4,5-trimethoxycinnamic acid from *Perilla Frutescens* in the forced swimming test; Biology Pharmacology Bullten, 26 (4): 474-480.
- 25-Ogawa Sanoko, Dennis B, Lubahn, Kenneth S, Korach, Pfaff DW. (1997) Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice; Neurobiology, 94 (4): 1476-1781.
- 26-Ogawa Sanoko, Johnny Chan, Jan-Ake Gustafsson, Kenneth S, Korach, Pfaff DW. (2003) Estrogen increases locomotor activity in mice through estrogen receptor α : Specificity for the type of activity; Endocrinology, 144 (1): 230-239.
- 27-Ogawa Sanoko, Vincent Eng, Taylor J, Dennis B, Lubahn, Kenneth S, Korach, Pfaff DW. (1998) Roles of estrogen receptor α gene expression in reproduction-related behaviors in female mice; Endocrinology, 139 (12): 5070-5081.
- 28-Oswald Steward. (2000) *Functional Neuroscience*; 1Edition, Springer, 239-304.
- 29-Perrot-Sinal T, Klaus-Peter O, Martin Kavaliers. (2000) Influence of a natural stressor (predator odor) on locomotor activity in the meadow vole (*Microtus Pennsylvanicus*): modulation by sex, reproductive condition and gonadal hormones; Psychoneuroendocrinology, 25: 259-276.
- 30-Quinones-Jenab V, Perrotti linda I, Mongle Joseph Mc, Ho Ann, Kreek Mary Jeanne. (2000) Ovarian hormone replacement affects cocaine-induced behaviors in ovariectomized female rats; Pharmacology Biochemistry and behavior, 67 (3): 417-422.
- 31-Savageau Michelle M and Beatty William W. (1981) Gonadectomy and sex differences in the behavioral responses to amphetamine and apomorphine of rats; Phamacology Biochemistry and Behavior, 14 (1): 17-21.
- 32-Sawada H, Shimohama S. (2003) Estrogens and parkinson disease: novel approach for neuroprotection; Endocrine, 21 (1): 77-80.
- 33-Shulman Lisa M. (2002) Is there a connection between estrogen and Parkinsons disease; Parkinsonism & Related Disorders, 8: 289-295.
- 34-Stacy L S, Joanne M, Scalzittel M , Thomas L, Kathryn A. (2000) Influence of ovarian hormones and estrous cycle on the behavioral response to cocaine in female rats; Pharmacology, 293, 879-886.
- 35-Svante W, Goran E. Nilsson, Berry M. Spruijt and Urban H. (1993) Spontaneous locomotor activity in arctic charr measured by a computerized imaging technique: role of brain serotonergic activity; Journal of Experimental Biology, 179: 213-232.
- 36-Zanoli P, Avallone R, Baraldi M. (2000) Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin; Fitoterapia, 71: 117-123.

Comparison between sex hormones effects on locomotor activity behavior in presence of *matricaria chamomilla* hydroalcoholic extract in gonadectomized male and female adult mice.

Kesmati M.¹, Raei. H¹., Zadkarami. M²

¹biology Dept., Shahid Chamran University ,Ahvaz, IRAN

²Matematic and Computer faculty, Chamran University, IRAN

Abstract

Locomotor activity is an important physiologic phenomenon. In previous study we showed that the *matricaria chamomilla* (chamomile) hydroalcoholic extract acts differently in male and female mice. Since sex hormones are important in most of physiological phenomenons, so in this study, the role of sex hormones and chamomile hydroalcoholic extract were investigated on motor activity behavior in absence of sex glands in adult male and female NMRI mice. Gonadectomized male and female mice were divided to groups of seven mice including, receiving hydroalcoholic extract of chamomile (30 and 50 mg/kg i.p), testosterone (2 mg/kg S.C.), estradiol benzoate (0.1 mg/kg S.C.), and progesterone (0.5 mg/kg S.C.). Motor activity monitor system was used to evaluating locomotor activity parameters in all groups. Results showed that: Testosterone in presence and absence of chamomile hydroalchlic extract had no any effect on motor activity parameters in testctomized male mice. Estradiol benzoate in presence and absence of chamomile hydroalchlic extract increased locomotor activity parameters in ovarietomized mice. Progesterone also did not change locomotor activity in presence and absence of estradiol benzoate and /or chamomile hydroalcholic extract in ovarietomized mice. It seems the both chamomile hydroalcholic extract and estradiol enhance some locomotor activities and probably act through same system and modulate or potentiate the effect of each other. Also it seems there are interaction between estradiol and progesterone and also between chamomile extract and progesterone.

Key Words: *Matricaria Chamomilla*, Locomotor activity, Open field test, Estradiol, benzoate, Progesterone, Testosterone