

# بررسی اثر عصاره گل بابونه (*Matricaria recutita*) بر وابستگی به مرفین در حضور و متعاقب تخریب الکتریکی جزئی هسته پارازیگانتوسلولاریس (PGi) در موش صحرایی نر بالغ

زهرا عباسی زاده<sup>۱</sup>، دکتر مهناز کسمتی<sup>۱\*</sup>، دکتر هادی فتحی مقدم<sup>۲</sup>، دکتر محمد رضا زاد کرمی<sup>۳</sup>

۱- اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده علوم، بخش زیست شناسی

۲- اهواز، دانشگاه جندی شاپور، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

۳- اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده علوم ریاضی و کامپیوتر، بخش آمار

تاریخ دریافت ۸۵/۵/۷ تاریخ پذیرش: ۸۶/۴/۲۳

## چکیده

اثر تسکینی گل بابونه بر برخی پدیده های فیزیولوژیک نشان داده شده است. در این مطالعه اثر عصاره هیدروالکلی این داروی گیاهی بر علائم قطع مرفین در حضور و تخریب الکتریکی جزئی هسته پارازیگانتوسلولاریس (PGi) مورد بررسی قرار گرفته است. موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی  $20 \pm 250$  استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی به گروههای ۷ تایی سالم، شاهد جراحی و تخریب هسته PGi تقسیم شدند. گروههای سالم و تخریب هسته PGi شامل زیرگروههای دریافت کننده سالین، عصاره بابونه (20mg/kg) بودند. تخریب هسته PGi بصورت دو طرفه با جریان الکتریکی 2 میلی آمپر به مدت 3 ثانیه صورت گرفت. برای القاء وابستگی، از سولفات مرفین بصورت زیر جلدی به مدت هفت روز و از نالوکسان (3mg/kg) جهت ایجاد سندرم قطع استفاده شد و علائم قطع مرفین شامل رفتارهای بالارفتن، پرش و شستن صورت به مدت نیم ساعت در گروههای مختلف اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که عصاره بابونه در حضور هسته PGi اثرات تسکین دهنده معنی داری بر رفتار بالارفتن و شستن صورت اعمال نموده ولی بر پرش اثر معنی داری ندارد. تخریب هسته PGi منجر به کاهش معنی دار رفتار بالا رفتن و شستن صورت نسبت به گروه شاهد جراحی شد و بر پرش اثری نداشت. عصاره بابونه متعاقب تخریب هسته PGi اثرات تسکین دهنده قابل ملاحظه ای فقط بر رفتار پرش اعمال کرد. بنظر می رسد که هسته PGi در بروز برخی رفتارهای حاصل از قطع مرفین در موش معتاد دخالت داشته و اثر تسکینی بابونه بر برخی رفتارهای ناشی از قطع مرفین ممکن است یا از طریق کاهش فعالیت هسته مذکور یا فعال نمودن گیرنده های گابا- بنزودیازپینی سیستم عصبی مرکزی باشد.

واژه های کلیدی: بابونه، هسته پارازیگانتوسلولاریس، سندرم قطع مرفین، اعتیاد

\* نویسنده مسئول، تلفن تماس: ۰۶۱۱-۳۳۳۴۱۴۹، پست الکترونیک: mahnazkessmati@yahoo.com

## مقدمه

یک نوع درمان را نمی توان برای اعتیاد بکار برد. با توجه به عوارض ناشی از قطع مرفین و گرایش به مصرف مجدد مواد مخدر، یافتن داروی مؤثر بر اعتیاد بخش زیادی از تحقیقات مربوط به این پدیده را به خود اختصاص داده است. (۲۲)

اعتیاد یک اختلال برگشت پذیر مزمن است که بوسیله تغییرات نور و موارد بیولوژیکی شناخته شده، منجر به اجبار برای بدست آوردن داروی مخدر می گردد (۲۲). تحقیقات نشان می دهد که بخش وسیعی از سیستم های نوروشیمیایی مغزی در اعتیاد درگیر می باشد، بهمین خاطر

باعث ایجاد رفتاری شبیه به ترک اعتیاد می‌شود. البته این رفتارها از لحاظ کمیت با آنچه که در سندرم ترک اپیوئیدی دیده می‌شود متفاوت بوده، اما از لحاظ کیفیت تفاوتی ندارد (۲۲، ۱۱). فعالیت این هسته در حیوانات وابسته به مرفین کاهش یافته و با تزریق نالوکسان (یک آنتاگونیست اپیوئیدی) افزایش می‌یابد و همزمان با آن فعالیت LC نیز زیاد می‌شود (۱۶).

همچنانکه پیشتر اشاره شد با توجه به نقش مهم هسته PGI در سندرم ترک مرفین و نقش تسکینی گل بابونه، هدف از این تحقیق بررسی اثر عصاره تام بابونه در حضور و متعاقب تخریب الکتریکی هسته PGI در موش صحرایی نر بالغ می‌باشد.

### مواد و روشها

#### مواد و دستگاههای مورد استفاده:

عصاره هیدروالکلی گل بابونه، کتامین ۱۰٪ و زیلازین ۵٪، فرمالین ۱۰٪، کلروفرم، سرم فیزیولوژیک ۰/۹٪، پودر پنی سیلین، دستگاه استریوتاکس (Stoelting USA)، دستگاه تخریب الکتریکی (Nopardaz Iran)، الکتروود فلزی (فولاد زنگ نزن) با پوشش پلی مری (Stoelting USA)، استوانه شیشه ای برای مشاهده علائم قطع مرفین، دستگاه روتاری، ترازوی حساس دیجیتالی مدل ۲۱۰ Sartorius ( pt German) و وسائل جراحی.

#### حیوانات مورد استفاده:

در این تحقیق از موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن  $20 \pm 25$  استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی در ۶ گروه ۷ تایی دسته بندی و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای محیط  $22 \pm 2$  درجه سانتی گراد نگهداری شد و طی آن با آب و غذای کافی تیمار شدند.

#### گروههای مورد آزمایش:

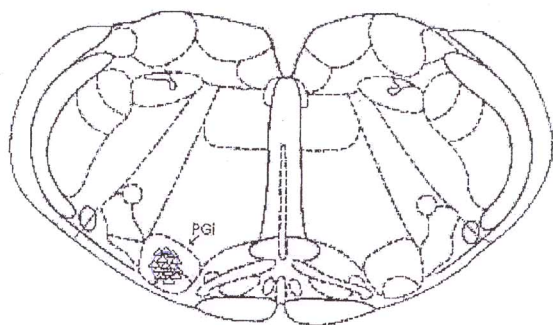
۱- سالم کنترل (دریافت کننده سالین)

از سوی دیگر با توجه به روشن شدن عوارض جانبی و آثار زیانبخش شدید داروهای شیمیایی جهت درمان اعتیاد، مسئله بازگشت به داروهای گیاهی و طبیعی در سالهای اخیر بیشتر مورد توجه واقع شده است. در این رابطه گیاه بابونه بدلیل داشتن خواص درمانی و مصارف بالینی وسیع جایگاه خاصی دارد. از مزایای کلینیکی آن می‌توان به مواردی چون اثرات ضد اضطرابی، ضد اسپاسمی، تسکین دهندگی، ضد آلرژی، ضد التهابی، تقویت کننده رحم، ضد زخم معده، ضد باکتری، ضد قارچ، ضد ویروس و اثرات مختلف دیگر اشاره کرد (۳۰، ۱۸). ترکیبات شیمیایی فعال گل بابونه شامل فلاونوئیدها، ترپنوئیدها، کومارینها و اسپیروترها می‌باشد که فلاونوئیدهای گل بابونه در مطالعات جایگاه ویژه‌ای دارند (۳۳، ۳۰، ۱۷).

در برخی تحقیقات نشان داده شده است که عصاره بابونه تشنج ناشی از نیکوتین را تسکین می‌دهد (۱). ضمناً مشخص شده که گل بابونه حاوی چندین لیگاند شبه بنزودیازپین میباشد و نیز ثابت شده که بنزودیازپینها از عوامل تسکینی و مهار کننده برای ظهور وابستگی به اپیوئیدها محسوب می‌شوند، پیشنهاد شده است خواص تسکینی گل بابونه بر سندرم قطع مرفین ممکن است مربوط به فعالیت شبه بنزودیازپینی برخی ترکیبات بابونه باشد (۳۲، ۲۷، ۲۶، ۱۹).

از سوی دیگر مشخص شده است که اوپیتها اثرات خود را از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی اعمال می‌کنند (۳). از نقاط تجمع این گیرنده‌ها می‌توان به ناحیه خاکستری دور قنات سیلویوس، قسمت قدامی- شکمی بصل النخاع، هسته رافه مگنوس، هسته پاراژیگانتوسلولاریس (PGI) و لوکوس سرولئوس (LC) اشاره کرد (۲۰). بررسی‌ها نشان می‌دهد که هسته پاراژیگانتوسلولاریس در مقایسه با سایر هسته‌های موجود در بصل النخاع، دارای تراکم نورونی بیشتر و فعالیت سلولی بالا باشد (۲۱). این هسته با هسته LC ارتباط نزدیکی دارد. تحریک الکتریکی هسته PGI

تأیید گردید. در صورت عدم تطابق نتایج مد نظر قرار نگرفت.



تصویر ۱: جایگاه تخریب هسته پارازیگانتوسلولاریس

### روش عصاره گیری گل بابونه

سرشاخه های گلدار بابونه را ابتدا در آسیاب برقی بصورت پودر در آورده و در مرحله بعد ۲۰ گرم از پودر حاصل را درون ارلن درب دار ریخته و ۲۰۰ میلی گرم الکل اتیلیک ۷۰ درجه به آن اضافه گردید، بعد از ۴۸ ساعت (با هم زدن های ۱۲ ساعته) محتویات داخل ظرف بوسیله کاغذ صافی صاف گردید. جهت خروج حلال از دستگاه روتاری در دمای ۷۵ درجه با دور متوسط استفاده شد. بعد از خروج حلال مایع غلیظ روی شیشه ای پهن، تا خشک شود. پودر خشک حاصله جمع آوری و مورد استفاده قرار گرفت (۴). مقدار مورد استفاده عصاره خشک شده بابونه ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم بود (۳۵، ۱۹).

### روش القاء وابستگی به مرفین

برای القاء وابستگی در حیوانات، مرفین بطور زیرپوستی روزی دو بار و بمدت هفت روز تزریق شد. مقدار مرفین برای روز اول و دوم ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم بود که این مقادیر هر روز دو برابر شد. بنابراین در روز ششم به ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم رسید، در روز هفتم که آخرین تزریق مرفین بود حیوانات یک تک دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کردند (۱۹).

### روش القاء سندرم قطع مرفین

۲- سالم آزمایشی (دریافت کننده عصاره بابونه)

۳- تخریب (هسته PGi)

۴- شاهد جراحی

۵- تخریب (هسته PGi) کنترل (دریافت کننده سالین)

۶- تخریب (هسته PGi) آزمایشی (دریافت کننده عصاره بابونه)

تقسیم شدند.

همه گروهها بوسیله مرفین معتاد و به کمک نالوکسان (۳mg/kg) اعتیاد آنها ترک شد و علائم قطع مرفین پس از دریافت ماده مورد نظر فوق اندازه گیری شد.

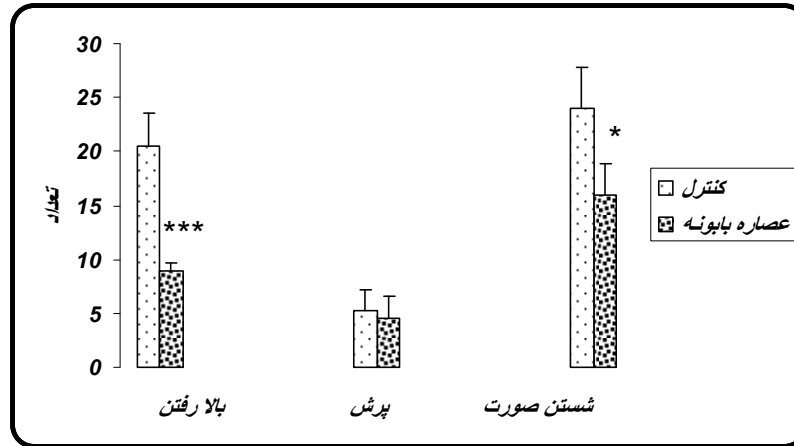
### روش جراحی برای تخریب الکتریکی جزئی دو طرفه هسته پارازیگانتوسلولاریس

حیوانات پس از بیهوشی با کتامین ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زیلازین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم (بصورت درون صفاقی) در دستگاه استریوتاکس قرار گرفتند. پس از ثابت کردن سر حیوان نقاط برگما و لامبدا مشخص و با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون مختصات هسته پارازیگانتوسلولاریس تعیین گردید (۱۱/۸- میلی متر در جهت قدامی خلفی،  $\pm 1/6$  میلی متر در جهات جانبی). با مته دستی محل هسته پارازیگانتوسلولاریس را بر روی جمجمه سوراخ تا سخت شامه سوراخ نموده و به کمک الکتروود (رشته های فولاد زنگ نزن با پوشش پلی مری و به قطر ۰/۱ میلی متر) و دستگاه تخریب (جریان الکتریکی ۲ میلی آمپر به مدت ۳ ثانیه) هسته ها بصورت دو طرفه تخریب شدند (۷، ۵).

پس از اتمام آزمایشها و ثبت نتایج جهت اطمینان از تخریب هسته PGi حیوانات توسط کلروفورم کشته شده و مغز آنها پس از فیکس شدن در فرمالین توسط دستگاه میکروتوم برش داده شده و محل تخریب با اطلس مقایسه گردید و صحت تخریب با دستگاه استریومیکروسکوپ

حیوانات در استوانه شیشه‌ای برای مشاهده علائم قطع شامل رفتارهای بالا رفتن، پرش و شستن صورت بمدت ۳۰ دقیقه قرار داده شدند (۱۹).

حیوانات چهار ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین در روز هفتم، بصورت داخل صفاقی ۳ میلی گرم بر کیلوگرم نالوکسان دریافت کردند. بلافاصله بعد از تزریق نالوکسان،



شکل ۱: اثر عصاره گل بابونه (۲۵mg/kg, I.P) بر علائم ناشی از قطع مرفین (بالا رفتن، پرش و شستن صورت) در موش صحرائی نر معتاد. رفتار بالا رفتن در  $P < 0.001$  \*\*\* و رفتار شستن صورت در سطح  $P < 0.05$  \* دارای اختلاف معنی دار است.

$P < 0.05$  پس از قطع مصرف مرفین بطور معنی داری نسبت به گروه کنترل (دریافت کننده سالین) کاهش می دهد ولی بر رفتار پرش اثر معنی داری ندارد.

۲- اثر تخریب دو طرفه هسته پاراژیگانتوسلولولاریس بر علائم ناشی از قطع مرفین (بالا رفتن، پرش و شستن صورت) در موش صحرائی نر معتاد

شکل ۲ اثر تخریب هسته PGi را بر علائم ترک نشان می دهد. بررسی های آماری نشان می دهد که تخریب هسته PGi رفتار بالا رفتن و شستن صورت را پس از قطع مصرف مرفین نسبت به شاهد جراحی بطور معنی داری کاهش می دهد ( $p < 0.05$ ) ولی بر رفتار پرش اثر معنی داری ندارد.

۳- اثر عصاره گل بابونه (۲۵mg/kg, i.p) بر علائم ناشی از قطع مرفین (بالا رفتن، پرش و شستن صورت) متعاقب تخریب الکتریکی هسته پاراژیگانتوسلولولاریس در موش صحرائی نر معتاد

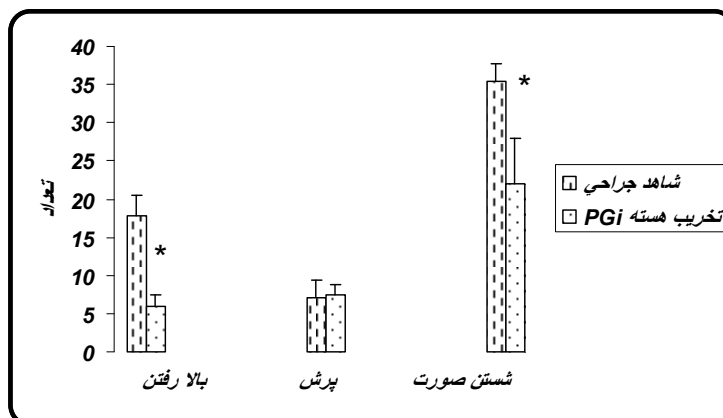
## محاسبات آماری

محاسبات آماری توسط نرم افزار SPSS انجام گردید و نمودارها با استفاده از نرم افزار Excel رسم شد. روشهای آماری بکار رفته در این تحقیق شامل آزمون t و آنالیز واریانس یک طرفه و Post Hoc LSD بود. در تمامی موارد  $P < 0.05$  بعنوان مرز معنی دار بودن تفاوت ها در نظر گرفته شد. همه داده ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار از میانگین در نمودارها ارائه شده است.

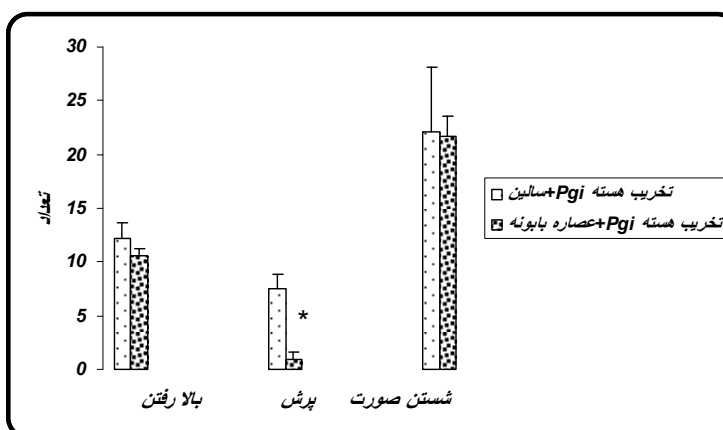
## نتایج

۱- اثر عصاره گل بابونه (۲۵mg/kg, i.p) بر علائم ناشی از قطع مرفین (بالا رفتن، پرش و شستن صورت) در موش صحرائی نر معتاد سالم

شکل ۱ اثر عصاره گل بابونه (۲۵mg/kg, i.p) بر تعداد رفتار بالا رفتن، پرش و شستن صورت را نشان می دهد. نتایج آماری حاصل از آزمون های t و آنالیز واریانس یک طرفه و Post Hoc LSD نشان داد که عصاره گل بابونه رفتار بالا رفتن و شستن صورت را بترتیب با  $P < 0.001$  و



شکل ۲: اثر تخریب هسته PGI بر علائم ناشی از قطع مرفین (بالا رفتن، پرش و شستن صورت) در موش صحرایی نر معتاد. در سطح  $P < 0.05$  \* بین گروه‌های فوق اختلاف معنی دار است.



شکل ۳: اثر عصاره گل بابونه (۲۵mg/kg, i.p) متعاقب تخریب الکتریکی هسته PGI بر علائم ناشی از قطع مرفین (بالا رفتن، پرش و شستن صورت) در موش صحرایی نر معتاد. اختلاف رفتار پرش در سطح  $P < 0.05$  \* معنی دار است.

همانطور که شکل ۱ نشان می‌دهد عصاره هیدروالکلی گل بابونه در دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم می‌تواند برخی علائم قطع مرفین مانند بالا رفتن را بطور معنی دار و برخی علائم را بطور نسبی کاهش دهد. در سایر تحقیقات نیز به این اثر تسکینی گل بابونه اشاره شده است. گوما در سال ۲۰۰۳ نیز به نتایج مشابهی رسید. او با استعمال حاد و مزمن عصاره بابونه با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم به موش‌های رت نر معتاد نشان داد که مصرف حاد و مزمن عصاره بابونه علائم ناشی از قطع مصرف مرفین با نالوکسان (شامل لرزش پنجه، دندان قروچه، لرزش بدن، ادرار و افتادگی پلک) را کاهش می‌دهد (۱۹). همچنین نتایج حاصل از تحقیقات دیگر

شکل ۳ اثر عصاره گل بابونه (۲۵mg/kg, i.p) متعاقب تخریب الکتریکی هسته PGI را بر علائم ترک نشان می‌دهد. نتایج آماری مشخص می‌کند که عصاره گل بابونه در عدم حضور هسته PGI فقط رفتار پرش را پس از قطع مصرف مرفین نسبت به حالت کنترل (تخریب دریافت کننده سالین) کاهش داده ( $P < 0.05$ ) و بر سایر علائم اثری اعمال نمی‌کند.

### بحث

(۱) بررسی اثر عصاره گل بابونه بر علائم قطع مرفین در حیوان سالم

اثر تسکینی گل بابونه می باشد که در این مطالعه این اثر تسکینی بر برخی علائم قطع مرفین مشاهده شد. اینکه چرا اثر معنی داری بر سایر علائم ایجاد نمود احتمالاً نیاز به مصرف مقادیر بیشتری از این داروی گیاهی است که در مطالعات آینده باید بدان توجه نمود.

### بررسی اثر هسته پارازیگانوسولولاریس بر علائم قطع مرفین

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که تخریب دو طرفه هسته PGI منجر به کاهش معنی دار رفتار شستن صورت و بالا رفتن می شود ولی بر رفتار پرش اثر معنی داری ندارد.

وقوع تحمل و وابستگی به مرفین در نوروئیدهای PGI نخستین بار بوسیله راسموسن و همکاران پیشنهاد شد. آنها نشان دادند سندرم قطع اوپیت موضعی در هسته لوکوس سروئوس با تخریب PGI تقلیل می یابد (۳۱). پیشنهادات آنها با یافته های اندراد سازگار است (۱۰). او نشان داد فعالیت نوروئیدهای LC بدون ارتباط با هسته PGI در سندرم قطع تغییری نمی یابد. با توجه به ارتباطات بین این افزایش فعالیت و علائم رفتاری سندرم قطع، نقشی برای هسته PGI در چنین رفتارهایی پیشنهاد شده است. این فرضیه بوسیله یافته های لیو تقویت شد زیرا او نشان داد تحریک الکتریکی هسته PGI در رتهای غیر معتاد (به مرفین) می تواند رفتارهای مشابه با سندرم قطع ناشی از نالوکسان ایجاد کند (۲۳). این نتایج و نتایج حاصل از کاهش برخی از علائم سندرم ترک در اثر تخریب هسته PGI در این تحقیق نشان می دهد که این هسته یکی از نواحی درگیر در علائم رفتاری سندرم ترک مرفین ناشی از نالوکسان در رتهای وابسته می باشد و اینکه چرا در رفتار پرش تغییری ایجاد نمی شود احتمالاً مربوط به تخریب جزئی هسته فوق است.

نشان داد که مصرف مزمن عصاره بابونه هم باعث کاهش رفتار پرش و هم کاهش بیان c-fos مغز در موش سوری نر بالغ در هنگام قطع مصرف مرفین می شود (۹ و ۲). ضمناً مشخص شد که بابونه باعث کاهش حرکت در موش نر بالغ می گردد (۸).

نایدو و همکارانش نشان دادند که مصرف تک دوز یکی از فلاونوئیدهای موجود در بابونه به نام کوئرستین به موش های سوری معتاد شده طی یک دوره ۱۰ روزه باعث کاهش علامت پرش در هنگام قطع مصرف مرفین می شود. همچنین مشخص شد که تزریق همزمان فلاونوئید کوئرستین، همزمان با مرفین، طی ۱۰ روز به موش های سوری، باعث کاهش میزان پرش به هنگام قطع مصرف مرفین با نالوکسان می گردد. همچنین باعث تاخیر در ایجاد وابستگی و تحمل به اثرات ضد دردی مرفین می شود (۲۹). طی بررسی های انجام شده روی برخی از فلاونوئیدهای بابونه، توسط کاپاسو و همکارانش نیز مشخص شد فلاونوئیدهای کوئرستین، کرایزین، فلاون و یا کاته چین حتی در آزمایشات *invitro* نیز اثر تسکینی و یا مهارت اعمال می کنند بطوریکه آنها باعث مهار انقباض روده ایزوله خوکیچه هندی ناشی از مرفین می گردند و این نشان می دهد که این نوع فلاونوئیدها ممکن است نقش مهمی را در کنترل سندرم قطع مرفین بازی کنند (۱۴، ۱۵). سایر فلاونوئیدهای موجود در گل بابونه نیز به نوعی اثرات مهار کنندگی از خود نشان می دهند. در برخی مطالعات مشخص شده است که آپی ژنین و کرایزین دو فلاونوئید موجود در گل بابونه بطور مساوی قادر به کاهش فعالیت حرکتی هستند بویژه هنگامی که در مقدار مؤثر حداقل ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شوند. همچنین کرایزین یک اثر ضد اضطرابی واضحی را در دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم نشان می دهد، ولی آپی ژنین در اعمال این اثر ناتوان است (۱۲، ۳۵). همچنین نشان داده شده است که گل های خشک شده بابونه بطور عمده اثرات تسکین دهنده و ضد اسپاسمی دارند. همه این شواهد حاکی از

## بررسی اثر گل بابونه متعاقب تخریب الکتریکی هسته پارازیگانتوسلولولاریس بر علائم قطع مرفین

نتایج نشان می دهد که عصاره گل بابونه متعاقب تخریب هسته PGi نمی تواند برخی علائم قطع مرفین مانند بالا رفتن و شستن صورت را کاهش معنی داری دهد اما می تواند فقط رفتار پرش را (که قبلا تغییر نداده بود) بطور قابل ملاحظه ای نسبت به گروه کنترل کاهش دهد. بعبارت دیگر اثر تسکینی گل بابونه بر علائم بالا رفتن و شستن صورت معادل تخریب جزئی هسته پارازیگانتوسلولولاریس بر علائم مذکور است. مقایسه بین اثر تسکینی گل بابونه در حضور هسته PGi و تخریب الکتریکی این هسته و بررسی علائم سندرم قطع مرفین، حاکی از آن است که حذف اثرات تحریکی هسته فوق مشابه اثرات تسکینی گل بابونه در حیوان سالم می باشد. بدین ترتیب احتمالاً اثرات تسکینی گل بابونه در حیوان سالم از طریق کاهش فعالیت هسته PGi بر علائم قطع مرفین بوده است. شواهدی وجود دارد که میتوان این نتایج را توجیه و تفسیر نمود.

همچنانکه پیشتر اشاره شد هسته PGi ارتباط نزدیکی با هسته لوکوس سرولئوس دارد. با تحریک این هسته مقدار گلوتامات خارج سلولی در هسته لوکوس سرولئوس افزایش می یابد. بنظر می رسد که افزایش فعالیت هسته لوکوس سرولئوس توسط هسته PGi و آزاد شدن گلوتامات در لوکوس سرولئوس در بروز علائم ترک اعتیاد نقش مهمی ایفا کند (۶). از سوی دیگر تحقیقات نشان می دهد که از بخش جانبی هسته PGi استتاله های حاوی گابا به لوکوس سرولئوس می روند که نقش مهاری روی لوکوس سرولئوس دارند (۲۴).

گیرنده های گابا در این هسته از نوع گابا A می باشد. نشان داده شده است که بنزودیازپین ها با نشستن بر این گیرنده ها می توانند اثرات تسکینی بر علائم قطع ایجاد نمایند، و جایگاههای گیرنده بنزودیازپین است که با

گیرنده های گابا A کمپلکسی تشکیل می دهد (۱۳) در تمام سطوح محور عصبی از جمله طناب نخاعی، هیپوتالاموس، هیپوکامپ، ماده سیاه، قسمت مرکزی و جانبی هسته آمیگدال، قشر فرونتال، قشر مخچه، هسته مسیر منزوی، PGi LC وجود دارد (۱، ۲۵، ۲۸).

از سوی دیگر مشخص شده است که گل بابونه حاوی چندین لیگاند شبه بنزودیازپین میباشد و نیز ثابت شده است که بنزودیازپین ها یک عامل تسکینی و مهار کننده برای ظهور وابستگی به اپیوئیدها محسوب می شوند (۱۹)، بنابراین پیشنهاد شده است که خواص تسکینی گل بابونه ممکن است بر سایر رفتارها مانند اضطراب نیز مشاهده شود (۳۲)، و اثر تسکینی آن بر برخی علائم سندرم قطع مرفین، نیز مربوط به فعالیت شبه بنزودیازپین برخی ترکیبات بابونه باشد (۲۷، ۲۶).

مطالعات *in vitro* نیز نشان می دهد که کرایزین فلاونوئید موجود در گل بابونه به نواحی گیرنده گابا A، یعنی گیرنده های بنزودیازپین، متصل می شود (۱۲، ۳۵). همچنین آپی ژئین موجود در گل بابونه بطور رقابتی اتصال فلونیتراپام (لیگاند گیرنده بنزودیازپینی) را به گیرنده بنزودیازپین مهار می کند. بدین ترتیب بنظر میرسد که ترکیبات فلاونوئیدی موجود در گل بابونه مسئول اثرات تسکینی آن باشد که احتمالاً اثرات خود را از طریق گیرنده های گابا A- بنزودیازپینی اعمال می کند (۳۴).

بطور خلاصه میتوان نتیجه گرفت که هسته PGi یکی از نواحی درگیر در بروز برخی رفتاری های قطع مرفین در موشهای وابسته است، بطوریکه تخریب نسبی هسته مذکور باعث کاهش برخی علائم شده است و ضمناً عصاره بابونه اثر تسکینی خود را از طریق کاهش فعالیت این هسته و یا از طریق گیرنده های گابا- بنزودیازپین سیستم عصبی مرکزی اعمال می نماید. اثبات این نظر به بررسی بیشتری نیازمند است.

منابع

- ۱-ارضی، اردشیر، کسمتی، مهناز، علیخانی، مجید. تاثیر عصاره هیدروالکلی گیاه بابونه در پیشگیری از تشنج ناشی از نیکوتین در موش سفید، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، شماره ۲ (۱۳۸۳) ۱۲-۱۷.
- ۲- اسماعیلی، محمد حسین، هنروان فاطمه، کسمتی، مهناز. اثر عصاره بابونه بر علائم قطع مصرف مرفین در موش سوری، مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی قزوین، در دست چاپ.
- ۳- برترام، ج. کاتزونگ. فارماکولوژی پایه و بالینی، ترجمه دکتر محسن ملک اعلائی، انتشارات ارجمند، جلد اول، (۲۰۰۴) ص ۴۵۹-۴۵۷.
- ۴- صمصام شریعت، سید هادی. عصاره گیری و استخراج مواد موثره گیاهان دارویی و روشهای شناسایی و ارزشیابی آنها، انتشارات مانی، چاپ اول، (۱۳۷۱) ص ۱۹-۱۳.
- ۵- عزیزی، زهرا، سمنانیان، سعید. بررسی اثر تخریب هسته پاراژینگانتوسلولا ریس بر درد مزمن، مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، شماره ۱ (۱۳۷۷) ص ۸۱-۷۴.
- ۶- فتح الهی، یعقوب، سمنانیان، سعید. اثر تزریق L-Arg و L-NAME به داخل هسته اکومبیس برایجاد و رفع ترجیح مکانی پاراژینگانتوسلولا ریس در موش های صحرایی وابسته به مرفین، مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، شماره ۲ (۱۳۷۸) ص ۱۸-۱۳.
- ۷- فتحی مقدم، هادی، محمد پور کارگر، حسین، کسمتی، مهناز. اثر تخریب هسته پاراژینگانتوسلولا ریس جانبی بر علائم قطع مصرف مرفین در موش صحرایی نر وابسته به مرفین، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دوره ۴، شماره ۳ (۱۳۸۴) ص ۱۵۷-۱۵۲.
- ۸- کسمتی، مهناز، راعی، حسن، زادکریمی، محمدرضا. مقایسه اثر هورمونهای جنسی بر فعالیت حرکتی در حضور عصاره هیدروالکلی بابونه در موشهای کوچک آزمایشگاهی نر و ماده بالغ فاقد غدد جنسی، مجله زیست شناسی ایران، جلد ۹ شماره ۱ (۱۳۸۵) ص ۹۸-۱۰۷.
- ۹- کسمتی، مهناز، گله داری، حمید، مساح، آذر. بررسی تجویز مزمن عصاره بابونه بر بیان c-fos هنگام قطع مصرف مرفین در موش سوری نر بالغ، فصلنامه پزشکی یاخته، سال هشتم شماره ۴ (۱۳۸۵) ص ۲۵۱-۲۴۶.
- 10- Andrade, R., Vandermaelen, C.P., Aghajanian, G.K. (1983) Morphine tolerance and dependence in the locus coeruleus: single cell studies in brain slices, *Euro J Pharmacol*, 91: 161-169.
- 11- Ata, R., Scheinin, M. (1999) Alpha 2-adrenergic agents in anesthesia, *Peptides*, 20: 479-484.
- 12- Avallone, R., zanolli, P., Puia, G., Kleinschnitz, M., Schreier, P., Baraldi, M. (2000) Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*, *Biochem Pharmacol*, 59:1387-1394.
- 13- Bateson, A. (2004) The benzodiazepine site of the GABA<sub>A</sub> receptor: an old target with new potential, *Sleep Med*, 5:9-15.
- 14- Capasso, A., Piacente, S., Pizza, C., Sorrentino, L. (1998) Flavonoids reduce morphine withdrawal in vitro, *J Pharm Pharmacol*, 50:561-4.
- 15- Capasso, A., Saturnino, P., Simone, FD., Aquino, R. (2000) Flavonol glycosides from *aristeguetia discolor* reduce morphine withdrawal in vitro, *Phytother Res*, 14:538-40.
- 16- Chieng, B., Christie, M.J. (1995) Lesions to terminals of noradrenergic locus coeruleus neurones do not inhibit opiate withdrawal behaviour in rats, *Neurosci Lett*, 186:37-40.
- 17- Frigo, D.E., Duong, B.N., Melink, L.I., Schief, L.S., Collins-Burow, B.M., Pace, D.K., Malachlan, J.A., Burow, M.E. (2002) Flavonoid phytochemical regulate activator protein-1 signal transduction pathway in endometrial and kidney stable cell lines, *J Nutr*, 132:1848-1853.
- 18- Gardiner, P. (1999) Chamomile (*Matricaria recutita*, *anthesis nobilis*), *J herbs, Spices & Medicinal plant*, 4 21.
- 19- Gomaa, A., Tahia, H., Mahmoud, M., Esraa, A. (2003) *Matricaria chamomilla* extract inhibits both development of morphine dependence and expression of abstinence syndrome in rats, *J Pharmacol sci*, 92:50-55.
- 20- Goodman, A., Gilman. (1996) The pharmacology basis of therapeutics, 9<sup>th</sup> Edition New York, 517-577.
- 21- Hawranlo, A., Serafinim, A. (1999) Anti analgesia and reduce a nociception from supraspinally administration  $\beta$ -endorphin in stressed rat: dependence on spinal CCK via CCK  $\beta$  receptors, *Neuro Sci lett*, 267:101-104.
- 22- Koob George, F., Sanna Pietro, P., Bloom Floyd, E. (1998) Neuroscience of addiction, *Neuron*, 21:467-476.



- 23- Liu, N., Rockold, R.W., Ho, I.K. (1999) Electrical stimulation of nucleus paragigantocellularis induces opioid withdrawal-like behaviors in the rat, *Pharmacol Biochem Behav*, 62:263-271.
- 24- Luddens, H., Korpi, ER. (1995) Biological function of GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine receptor heterogeneity, *J Psychiatric Research*, 29:77-94.
- 25- Luscher, B., Keller, Ch. (2004) Regulation of GABA<sub>A</sub> receptor trafficking channel activity, and functional plasticity of inhibitory synapses, *Pharmacology & Therapeutics*, 102:195-221.
- 26- Marder, M., Paladini, AC. (2002) GABA<sub>A</sub>-receptor ligands of flavonoid structure, *Curr Top Med Chem*, 2:853-67.
- 27- Medina, JH., Viola, H., Wolfman, C., Marder, M., Wasowaski, C., Clavo, D., Paladini, AC. (1997) Overview-flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands, *Neurochem Res*, 22:419-25.
- 28- Mohler, H., Fritschy, J.M., Crestani, F., Hensch, T., Rudolph, U. (2004) Specific GABA<sub>A</sub> circuits in brain development and therapy, *Biochem Pharmacol*, 68:1685-1690.
- 29- Naidu, P.S., Singh, A., Joshi, B., Kulkarni, S.K. (2003) Possible mechanism of action in quercetin reversal of morphine tolerance and dependent, *Addict Bio*, 8:327-336.
- 30- Nmecz, G. (2000) Herbal pharmacy: chamomile, this widely available herb has diverse therapeutic uses, including anti phlogistic, sedative and antimicrobial effects, *U. S. Pharmacist*, 23:115-123.
- 31- Rasmussen, K., Aghajanian, G. (1989) Withdrawal-induced activation of locus ceroleus neurons in opiate dependent rats:attenuation by lesions of the nucleus paragigantocellularis, *Brain Res*, 505:346-350.
- 32- Salgueiro, JB., Ardenghi, P., Dias, M., Ferreira, MB., Izquierdo, I., Medina, JH. (1997) Anxiolytic natural and synthetic flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats, *Pharmacol Biochem Behav*, 58:887-91.
- 33- Szoke, E., Maday, E., Tyihak, E., Kuzokina, IN., Lemberkovics, E. (2004) New terpenoid in cultivated and wild chamomile (in vivo and in vitro), *J Chromatography*, 800:231-238.
- 34- Viola, H., Wasowaski, C., Levi de Stein, M., Wolfman, C., Silvera, R., Dajas, F., Medina, JH., Paladini, AC. (1995) Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptor-ligand with anxiolytic effects, *Planta Med*, 61:213-216.
- 35- Wolfman, C., Viola, H., Paladini, A., Dajas, F., Medina, JH. (1994) Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*, *Pharmacol Biochem Behav*, 47:1-4.
- 36- Zanolli, P., Avallone, R., Brandi, M. (2000) Behavioral characterization of the flavonoids apigenin and chrysin., *J Fitoterapia*, 71:117-123.

## Study of effect of *Matricaria recutita* extract on morphine withdrawal signs in the presence and following partial electrical lesion of paragigantocellularis nucleus in adult male rats

Abbasi zadeh Z.<sup>1</sup>, Kesmati M.<sup>1</sup>, Fathi Moghadam H.<sup>2</sup>, Zad Karami M.<sup>3</sup>

1- Biology Dept., School of sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, I. R. IRAN.

2- Physiology Dept., School of Medicine, Ghondi Shapour University, Ahvaz, I. R. IRAN

3- Statistic Dept., Shahid Chamran University, Ahvaz, I. R. IRAN.

### Abstract

The sedative effect of *Matricaria recutita* (*M. recutita*) has been shown in some physiological phenomena. In this study the effect of *M. recutita* extract on the morphine withdrawal signs in the presence and partial electrical lesion of paragigantocellularis (PGi) nucleus in wistar rats were investigated. The animals were grouped randomly into intact, sham and PGi nucleus lesioned. Groups included the animals which received saline or *M. recutita* extract (25mg/kg). Lesion of PGi was induced by 2mA current for 3 seconds. For dependence induction, morphine sulfate was injected subcutaneous for a 7 days period. Naloxone (3mg/kg, I.P.) was injected to morphine withdrawal syndrome induction. Withdrawal signs such as climbing, jumping and Grooming was evaluated. The results showed that *M. recutita* extract in presence of PGi nucleus induced sedative effect significantly on climbing and Grooming behaviors, but it didn't have significant effect on jumping behavior. Lesion of PGi decreased climbing and Grooming behaviors significantly in comparison to sham group but it didn't have significant effect on jumping behavior. *M. recutita* extract in absence of PGi nucleus had sedative effect only on jumping behavior. It seems that PGi nucleus involves in some of the morphine withdrawal behaviors in dependent rats and *M. recutita* conducted its sedative effect in some of the behaviors through the attenuation of PGi nucleus activity or GABA-Bebzodiazepine receptors in the CNS.

**Keywords:** *Matricaria recutita*, paragigantocellularis nucleus, morphine withdrawal syndrome, addiction