Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol.15, No.3, Autumn 2015, Pages 237-245

Effect of Alcoholic *Salvia officinale* Extract on Analgesia Induced by Hyoscine in Adult Male Wistar Rats

Gomar A[1], Hosseini A*[2], Mirazi N[3], Gomar M[4]

1. Department of Biology, Science and Research Institute, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Department of Physiology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
3. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran.
4. Department of Surgical Technology, Faculty of Para medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**** Corresponding author.*** Tel: +989112783301 Fax: +982188514986 E-mail: ab_hosseini@sbu.ac.ir

Received: Dec 31, 2014 Accepted: Jul 16, 2015

ABSTRACT

Background & objectives: Hyoscine (scopolamine) as an anticholinergic and antinociceptive drug, has some side effects. Recently, it has been received much attention to the interactions between synthetic drugs and herbal extracts and their pharmacological responses which made the possibility of using the minimum dose and low side effects. In this study, we evaluated the effect of *Salvia officinale* extract, hyoscine and their combinationin management of pain in rats.

Methods: In this experimental study animals were divided randomly into eight groups (n=6). Hyoscine (0.5, 1 and 5 mg/kg) administrated by intraperitoneal injection and extract (100 and 200 mg/kg) was administered by gavages one hour before administration of hyoscine. Thirty minutes after treatment, rats were subjected to tail-flick test and data were recorded. Statistical significance was considered at $p<0.05$.

Results: Administration of hyoscine at doses of 0.5, 1 and 5 mg/kg created significant analgesic effects compared to control group in the Tail-flick test ($p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.05$, respectively). The combination of *S.officinale* extract (100 and 200 mg/kg) and hyoscine (1 mg/kg) significantly increased the pain threshold than the groups receiving only extract or hyoscine.

Conclusion: Our data showed that hydroethanolic extract of *Salvia officinale* has an important antinociceptive effect which can lead to decreased pain in rats. Sincehyoscine as an analgesic drug has some side effects, combination of *Salvia officinale* extractand hyoscine can decrease the needed dose of hyoscine and itsside effects.

Keywords:*Salvia officinale*; Pain; Hyoscine; Rat.

Archive of SID

www.SID.ir

اثر عصاره الکلی گیاه مریم‌گلی (*Salvia officinale*) بر کاهش درد ناشی از هیوسین در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار

علی گمار[۱]، عبدالکریم حسینی[۲]*، ناصر میرازی[۳]، مجتبی گمار[٤]

۱. گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران ۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهیدبهشتی، تهران، ایران ۳. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران ٤. گروه اتاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی ارتش، تهران، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۱۲۷۸۳۳۰۱ فاکس: ۰۲۱۸۸۵۱٤۹۸٦ پست الکترونیک: ab_hosseini@sbu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: هیوسین (اسکوپولامین) که داروی آنتی کولینرژیک و ضددرد محسوب می شود، دارای بعضی عوارض جانبی می‌باشد. اخیراً توجه زیادی به تداخل بین داروهای صناعی و عصاره‌های گیاهی در ایجاد پاسخ‌های فارماکولوژیک شده که امکان استفاده از حداقل دوز و عوارض جانبی را فراهم می کند. در این پژوهش اثر تجویز عصاره مریم‌گلی، هیوسین و ترکیب مریم‌گلی و هیوسین بر کنترل درد در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی موش‌ها به صورت تصادفی به هشت گروه شش تایی شامل گروه کنترل، دریافت کننده هیوسین در دوزهای ۰/۵، ۱ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، دریافت کننده عصاره در دوز۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و همچنین گروه دریافت کننده عصاره ۱۰۰ و ۲۰۰ همراه با هیوسین در دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. هیوسین به صورت تزریق داخل صفاقی و یک ساعت قبل از تجویز هیوسین، عصاره به صورت گاواژ به حیوانات خورانده شد. ۳۰ دقیقه پس از تیمار، موش‌ها مورد آزمون تیل- فلیک قرار گرفته و نتایج حاصله ثبت گردیدو $p<0.05$ معنی دار در نظر گرفته شده شد.

یافته‌ها: تجویز هیوسین با دوزهای ۰/۵، ۱ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت معنی‌داری اثرات ضددردی در آزمون پس کشیدن دم نسبت به گروه کنترل ایجاد نمود ($p<۰/۰۵$ ،$p<۰/۰۱$ ،$p<۰/۰۵$ به ترتیب). ترکیب عصاره مریم‌گلی در دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و هیوسین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌دردی بیشتری نسبت به گروه‌های تنها دریافت کننده عصاره و یا هیوسین ایجاد نمود.

نتیجه‌گیری: مشاهدات این مطالعه نشان داد که گیاه مریم‌گلی باعث افزایش آستانه درد در موش‌های صحرایی می شود. از آنجایی‌که هیوسین به عنوان یک داروی ضددرد دارای عوارض جانبی می‌باشد، همراه کردن عصاره گیاه مریم‌گلی با هیوسین می تواند با کم کردن میزان هیوسین مصرفی اثرات مطلوب تری را با حداقل عوارض جانبی به جا گذارد.

واژه‌های کلیدی: مریم‌گلی، درد، هیوسین، موش صحرایی.

دریافت: ۹۳/۱۰/۱۰ **پذیرش:** ۹٤/٤/۲۵

مقدمه

درد احساسی است نامطلوب که در اثر آسیب وارده به بافت‌های مختلف ایجاد می‌شود. درد به عنوان عامل هشدار دهنده‌ای است که وجود یا احتمال وجود خطر را در یک عضو نشان می‌دهد. انسان از زمانی که درد را شناخت، در پی پیدا کردن راهی برای یافتن علت آن و چگونگی برطرف کردن آن بوده است. در طی یک بررسی به عمل آمده توسط انجمن درد آمریکا فقط در این کشور پنجاه میلیون نفر در سنین مختلف از درد رنج می‌برند که برای کنترل آنها بیش از صد میلیون دلار هزینه می‌شود [۱].

www.SID.ir

هیوسینN- بوتیل بروماید (اسکوپولامین) آلکالوئیدی است که یک داروی آنتی کولینرژیک، ضد اسپاسم، آرامبخش و ضددرد می‌باشد. این دارو بطور رقابتی گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین را مهار کرده و مستقیماً بر عضلات صاف دستگاه‌های گوارشی و تناسلی تاثیر گذاشته و موجب شل شدن آنها می‌شود. این دارو علاوه بر خواص آنتی کولینرژیک محیطی، بر سیستم مرکزی اعصاب نیز تاثیرگذار می‌باشد. استفاده از هیوسین جهت کاهش درد و آرام‌بخشی نیز گزارش شده است [۲]. تحقیقات نشان داده است که این دارو به منظور درمان دردها و اسپاسم‌های گوارشی، ادراری تناسلی، قاعدگی دردناک، کولیک صفراوی یا کلیوی بکار برده می‌شود [٤،۳]. همچنین از هیوسین برای کاهش دردهای زایمانی به صورت بالینی استفاده می‌شود [۵].

اگرچه در راه‌های مبارزه با درد همواره داروهای شیمیایی مدنظر بوده است، اما نقش داروهای گیاهی را نباید فراموش نمود که در طی قرون مختلف جایگاه ویژه‌ای را نیز به خود اختصاص داده است [۶]. با وجود پیشرفت علم داروسازی و داروهای شیمیایی فراوان در جهت تسکین درد، استفاده از داروهای گیاهی به دلیل داشتن عوارض کمتر، قابلیت دسترسی آسان‌تر و نیز مقرون به صرفه‌تر بودن توصیه می‌شود. همچنین با توجه به اثرات سوءِ داروهای شیمیایی در دهه‌های اخیر، دانشمندان و محققان توجه خود را روی اثرات درمانی گیاهان معطوف نموده‌اند [۷]. از جمله گیاهانی که دارای اثرات درمانی متعدد و شناخته‌شده‌ای می‌باشد، گیاه مریم‌گلی[1] از اعضای تیره نعناعیان[2] است. مریم‌گلی در اصل بومی نواحی مدیترانه بوده و در ایران نیز کشت می‌شود. این گیاه دارای ترکیباتی چون اسیدهای چرب آلفا، کامفر، بورنئول، گلوبول، آلفا همولون، آلفا پینن، تانن، سالوین، ترکیبات فلاونوئیدی، گلیکوزیدها، رزین‌ها، رزمارینیک اسید و ترپن‌هایی چون کارنوزل- مانول می‌باشد [۱۰-۸]. در طب سنتی از مریم‌گلی برای ضعف اعصاب، خستگی عمومی، سرگیجه، تهوع، استفراغ، لرزش اندام‌ها، فلج، اسهال، درد شکمی، گرگرفتگی‌های یائسگی و برونشیت استفاده می‌شود [۱۲،۱۱]. به تازگی، نشان داده شده که عصاره‌های آبی و بوتانول مریم‌گلی باعث تاخیر در آزمون صفحه داغ، در پاسخ به درد در هر دو فاز ادم پای ناشی از فرمالین و کاراگینان در رت می‌شود [۱۲].

با توجه به تداخل موجود و اثرات سینرژیستی ترکیب داروهای صناعی با عصاره‌های گیاهی در ایجاد پاسخ‌های مؤثرتر فارماکولوژیک و همچنین به منظور ایجاد استراتژی‌های جدید ترکیب عصاره‌های گیاهی با ضددردهای رایج مثل هیوسین جهت به حداقل رسانیدن دوز و عوارض جانبی مربوط به داروها، در این تحقیق به بررسی اثرات ترکیبی عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی بر بی‌دردی ناشی از هیوسین در موش‌های صحرایی پرداخته شد.

روش کار

مواد

داروی هیوسین به‌صورت ویال‌های ۲۰ میلی‌گرم بر میلی لیتر ساخت کارخانه داروسازی اسوه از داروخانه سطح شهر خریداری شد. جهت تزریق، هیوسین در نرمال سالین حل شد.

تهیه عصاره گیاهی

در تابستان گیاه مریم‌گلی از باغ گیاهان دارویی جهاد کشاورزی همدان تهیه گردیده و پس از شناسایی توسط متخصص گیاه شناسی هرباریوم گروه زیست‌شناسی به آزمایشگاه منتقل و پس از خردکردن، در تاریکی و در معرض هوای جاری خشک شد. سپس بوسیله آسیاب پودر شده و در بشر حاوی محلول آبی اتانول ۸۰ درصد به مدت دو هفته قرار داده شد. محتویات بشر دو بار در هر روز توسط همزن شیشه‌ای به هم زده می‌شد. بعد از گذشت

[1] *Salvia officinale*
[2] Lamiaceae

Archive of SID

www.SID.ir

مدت زمان مذکور محتویات ظرف توسط کاغذ صافی فیلتر گردید و محلول حاصله در دستگاه روتاری، در دمای ٤۰ درجه سانتیگراد و دور متوسط قرار گرفت. پس از تغلیظ و حذف حلال، عصاره حاصله به مدت یک روز زیر هود قرار داده شد تا به‌صورت کامل خشک شود. عصاره آماده به فریزر منتقل گردید. عصاره مریم‌گلی در دو دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تهیه گردید [۱۲].

حیوانات آزمایشگاهی

در این پژوهش از ٤۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار که از موسسه انستیتو پاستور خریداری شده بودند، استفاده گردید. حیوانات به حیوانخانه آزمایشگاه تحقیقاتی علوم جانوری دانشکده علوم منتقل شدند. موش‌ها در طول پروژه در این مکان در دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و هیچگونه محدودیتی از نظر مصرف آب و غذا نداشتند. جهت تطبیق با محیط آزمایشگاه به مدت یک هفته قبل از انجام آزمایش در این مکان قرار داده شدند. موش‌ها به‌صورت تصادفی به هشت گروه شش تایی تقسیم بندی شدند: ۱) گروه کنترل؛ ۲، ۳ و ٤) گروه‌های دریافت کننده هیوسین با دوز ۰/۵، ۱ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ ۵ و ۶) گروه‌های دریافت کننده عصاره با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ ۷ و ۸) گروه‌های دریافت کننده توام هیوسین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و عصاره (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم).

جهت تجویزعصاره، مقدار کافی و مشخص از آن در سالین حل شد. به گروه‌های مورد آزمون، دوزهای موردنظر عصاره به طریقه گاواژ، یک ساعت قبل از تزریق هیوسین به حیوان خورانده شده و هیوسین از طریق تزریق داخل صفاقی تجویز شد. با توجه به مشاهدات قبلی و کنونی محققین مطالعه حاضر مبنی بر اثر بالاتر هیوسین در دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تصمیم بر این گرفته شد که دوز بهینه انتخابی هیوسین برای تجویز ترکیب عصاره و هیوسین، همین مقدار در نظر گرفته شود. گروه کنترل نیز سالین دربافت نمودند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی و همچنین کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه بوعلی سینا همدان انجام گردید.

آزمون تیل- فلیک

جهت القای درد تجربی از آزمون تیل- فلیک بر اساس منابع قبلی استفاده شد [۱٤،۱۳]. پس از گذشت ۳۰ دقیقه از تجویز، برای تعیین آستانه درد حرارتی در حیوانات با استفاده از دستگاه تیل- فلیک ساخت شرکت برج صنعت ایران استفاده گردید. روش آزمون به این صورت بود که در ابتدا حیوان به مدت حدود ٤۵ دقیقه جهت تطابق، به‌صورت افقی در داخل محفظه مخصوص نگهداری قرار گرفت. آنگاه دم در معرض نور تابشی از یک منبع حرارتی قرار گرفته و مدت زمان تاخیر در پس کشیدن دم توسط یک کرنومتر دیجیتالی در دستگاه ثبت شد. در روز انجام تست با انجام ۳ بار آزمون تیل- فلیک به فواصل ۵ دقیقه یک بار، شدت جریان طوری تنظیم گردید که زمان تاخیر در پس کشیدن دم در حیوانات کنترل بین ۶-۵ ثانیه تعیین شود. میانگین زمان پس کشیدن دم در تمام گروه‌های حیوانات محاسبه شد.

روش‌های آماری

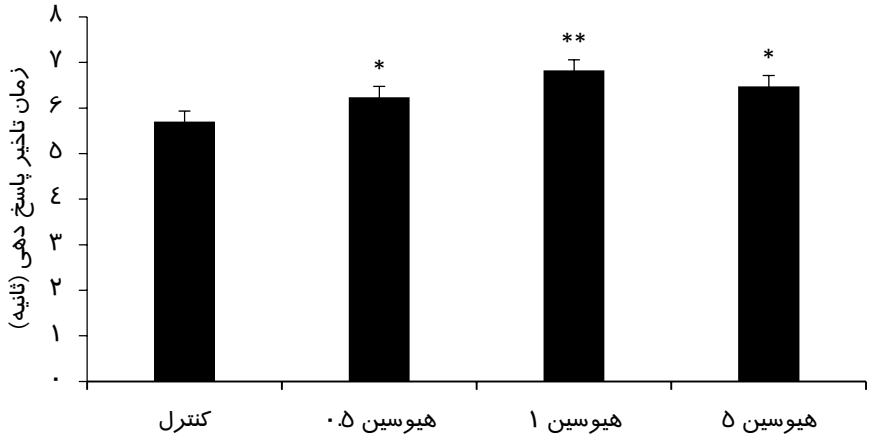
یافته‌های بدست آمده از گروه‌های مورد آزمایش، با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصله به‌صورت میانگین ± خطای معیار ارزیابی و تجزیه و تحلیل شد. جهت مقایسه نتایج این پژوهش از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی برای مقایسه دو به دو بین گروه‌ها، استفاده شد. اختلافات داده‌ها با $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

Archive of SID

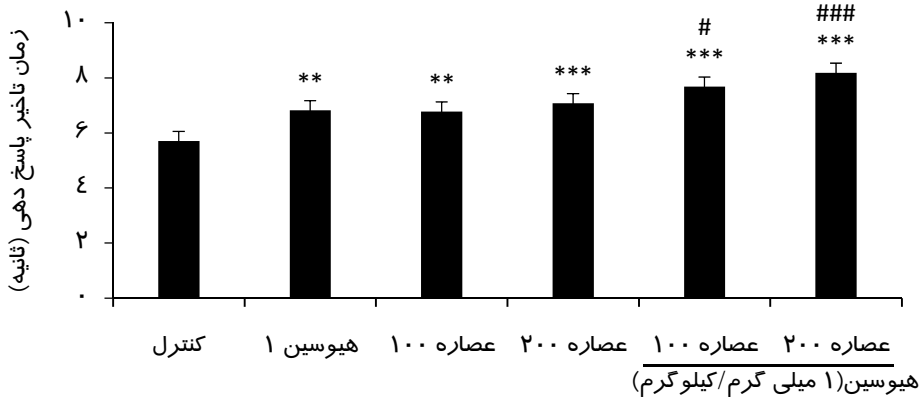
www.SID.ir

یافته‌ها

نتایج حاصل از این آزمون به‌صورت میانگین میزان زمان تاخیر پاسخ دهی آزمون ثبت شده در طی آزمون تیل- فلیک گزارش گردید که نتایج آنالیزهای آماری مربوط به آن در شکل‌های ۱ و ۲ ارائه شده است.



نمودار ۱. مقایسه زمان تاخیر پاسخ دهی آزمون تیل- فلیک. مقادیر بیانگر میانگین ± خطای معیار مربوط به (n=۶) موش صحرایی نر نژاد ویستار است. * بیانگر معناداری گروه ها نسبت به گروه کنترل است (*$p<$۰/۰۵، **$p<$۰/۰۱)



نمودار ۲. مقایسه زمان تاخیر پاسخ دهی آزمون تیل- فلیک. مقادیر بیانگر میانگین ± خطای معیار مربوط به (n=۶) موش صحرایی نر نژاد ویستار است. * بیانگر معناداری گروه ها نسبت به گروه کنترل و # بیانگر معناداری گروه ها نسبت به گروه هیوسین (۱ میلی گرم بر کیلوگرم) است ($p<$۰/۰۱، ***$p<$۰/۰۰۱، #$p<$۰/۰۵، ###$p<$۰/۰۰۱)**

بر اساس آنالیز داده‌ها مشاهده شد که تجویز هیوسین با دوزهای ۰/۵، ۱ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت معنی‌داری اثرات ضددردی در مقایسه با گروه کنترل داشت ($p<$۰/۰۵، $p<$۰/۰۱ و $p<$۰/۰۵ به ترتیب). همچنین مشاهده شد که هیوسین در دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیشترین اثر افزایش میانگین میزان زمان تاخیر پاسخ‌دهی را در مقایسه با دوزهای ۰/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل داشت (شکل ۱). همانطور که از شکل ۲ بر می‌آید، بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده عصاره در هر دو دوز مورد مصرف ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف به‌صورت معنی‌دار مشاهده شد ($p<$۰/۰۱ و $p<$۰/۰۰۱ به ترتیب). اضافه کردن عصاره با دوز ۱۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم به دوز هیوسین ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب افزایش زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه هیوسین به تنهایی می‌شود ($p<$۰/۰۵). آنالیز

www.SID.ir

بیشتر داده‌ها نشان داد که ترکیب عصاره (۲۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم) با (هیوسین ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در گروه مورد آزمایش سبب افزایش زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه (هیوسین ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به تنهایی می‌شود. همچنین هرچند بین گروه کنترل با گروه‌های دریافت کننده عصاره مریم‌گلی+ هیوسین در هر دو مقدار مصرفی تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p<۰/۰۰۱$)، هیچگونه اختلاف معنی‌داری در پاسخ ضددردی بین مریم‌گلی (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + هیوسین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه مریم‌گلی (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + هیوسین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مشاهده نشد (شکل ۲).

بحث

در این تحقیق از موش‌های نر بالغ نژاد ویستار استفاده گردید که سیستم عصبی آنها بطور کامل رشد کرده است. در مدل آزمون پس کشیدن دم محرک حرارتی دردزا بطور مستقیم گیرنده‌های پوستی حس درد را تحریک کرده و ایمپالس‌های درد در مسیر انتقال خود به مراکز بالاتر در سطح نخاع و تنه مغز در معرض تعدیل قرار می‌گیرند [۱۵].

در این تحقیق دوزهای مختلف هیوسین سبب افزایش آستانه درد و ایجاد اثر ضددردی در آزمون پس کشیدن دم شد. این نتایج با یافته‌های تحقیقات قبلی مبنی بر اثر ضددردی مشاهده شده هیوسین در درمان دردها و اسپاسم‌های گوارشی، ادراری تناسلی، قاعدگی دردناک، کولیک صفراوی یا کلیوی مطابقت دارد [۴،۳]. احتمالاً این دارو به طور رقابتی با مهار گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین مکانیسم اثرات ضددردی خود را اعمال می‌کند [۲]. موضوع اثر هیوسین بر کنترل درد سوماتیک یک بحث علمی جالب همراه با نتایج متناقض به دست آمده از مطالعات قبلی می‌باشد، به این ترتیب که هیوسین طبق یافته‌های مطالعات پیشین موجب افزایش، کاهش و یا عدم تغییر در آستانه درد سوماتیک در مدل‌های جانوری شده است [۱۸-۱۶]. بنابراین به نظر می‌رسد این بحث و مکانیسم‌های احتمالی دخیل در آن به طور کامل شناخته نشده است. نتایج مطالعه واتکینز[1] و همکاران نشان داده که هیوسین از طریق اثر بر گیرنده‌های موسکارینی در مراکز نخاعی و فوق نخاعی می‌تواند سبب ایجاد بی‌دردی در مدل‌های بی‌دردی ناشی از شوک (بدون وساطت سیستم اپیوئیدی) و بی‌دردی شرطی شده کلاسیک (با وساطت سیستم اپیوئیدی) شود [۱۸]. همچنین طبق مطالعه دیگر، تزریق وریدی هیوسین در تعدادی از اسب‌ها سبب افزایش آستانه درد حرارتی می‌شود؛ هرچند این اثر ضددردی ناپایدار نبوده و با گذشت زمان افت پیدا می‌کند [۱۹]. یافته‌های مطالعه حاضر نیز هم‌سو با این تحقیقات می‌باشد.

همچنین در مطالعه حاضر مشاهده گردید که عصاره هیدروالکلی مریم‌گلی اثرات قابل ملاحظه‌ای در کاهش درد در موش‌های صحرایی نر بالغ داشت که این یافته موید این است که عصاره مریم‌گلی توان تقویت مسیرهای عصبی مرکزی مهارکننده درد را دارد. اثر عصاره مریم‌گلی بر کاهش شدت درد در آزمون پس کشیدن دم، که این آزمون مربوط به تحریک مستقیم گیرنده‌های حس درد بوده و تحت تاثیر مسیرهای نزولی مهار درد در سطح نخاع و تنه مغز قرار دارد [۱۵]، می‌تواند ناشی از اثرات کولینرژیکی ترکیبات موجود در آن باشد که مسیرهای نزولی مهارکننده درد در سیستم عصبی مرکزی را تقویت می‌کنند [۲۰]. همچنین این تاثیرات می‌تواند ناشی از مهار انتقال درد در شاخ خلفی نخاع و در اثر ترکیبات مهارکننده عصاره نظیر گابا و گلیسین صورت گرفته باشد. گیرنده‌های متابوتروپیک گابا در سطوح مختلف تنه مغز و نخاع از انتقال هر دو نوع درد حاد و مزمن جلوگیری می‌کنند [۲۲،۲۱]. گزارشات متعددی مبنی بر اثرات

[1] Watkins

Archive of SID

www.SID.ir

ضددردی ترکیبات آنتوسیانینی موجود در گیاهان وجود دارد. تجویز عصاره‌های گیاهی سرشار از این مواد در کاهش درد در هر دو فاز حاد و مزمن تاثیر مثبت داشته است [۲۳]. آنتوسیانین‌ها مشتقات گلیکوزیدی پلی هیدروکسیل و متوکسیل نمک‌های ۲- فنیل بنزوپیریلیوم، رنگ‌دانه غیر سمی و محلول در آب می‌باشند که بطور گسترده‌ای در طبیعت یافت می‌شوند [۲٤]. این ترکیبات آنتی اکسیدان‌های بسیار قدرتمندی هستند که با مهار سیکلواکسیژنازها و لیپو اکسیژنازها می‌توانند باعث سرکوب مسیرهای مرتبط با درد شوند [۲۵]. مطالعات نشان داده است که مریم‌گلی نیز دارای ترکیبات آنتوسیانینی و فلاونوئیدی می‌باشد. بورنئون یکی از ترکیبات مهم در مریم‌گلی می‌باشد که می‌تواند اثر مثبت در القاءِ گیرنده‌های $GABA_A$ داشته باشد و همین‌طور باعث کاهش آزادسازی گابا شده و باعث کنترل درد گردد [۲۶]. همچنین هیسپیدولین موجود در گیاه مریم‌گلی به عنوان لیگاند گیرنده‌های بنزودیازپینی، باعث تعدیل فعالیت سیستم عصبی مرکزی می‌شود [۲۷]. همچنین عصاره هیدروالکلی این گیاه دارای ترکیباتی همچون اورسلیک اسید و رزمارینیک اسید می‌باشد که اثرات ضدالتهابی آن‌ها گزارش شده است [۲۸]. از طرف دیگر رزمارینیک اسید موجود در عصاره مریم‌گلی، باعث کاهش تولید لکوترین B_4 شده که در نتیجه می‌تواند باعث کاهش میزان التهاب و درد شود [۲۹].

اخیراً توجه زیادی به تداخل موجود و اثرات ترکیب داروهای صناعی با عصاره‌های گیاهی در ایجاد پاسخ‌های مؤثرتر فارماکولوژیک شده است. به عنوان مثال طبق یک تحقیق انجام شده ترکیب دوزهای پایین داروی دیکلوفناک با عصاره اتانولی گیاه *Heliopsis longipes* سبب ایجاد اثرات ضددردی مؤثرتری در موش‌های سوری در آزمون درد حرارتی شده است [۷]. مشاهدات مطالعه حاضر نشان داد که اضافه کردن عصاره مریم‌گلی با هیوسین، سبب بروز پاسخ ضددردی بیشتری نسبت به موش‌های فقط دریافت کننده عصاره و یا هیوسین به تنهایی شد. این نتایج می‌تواند نشان‌دهنده اثر مثبت عصاره گیاهی در کاهش دوز مورد نیاز داروی ضددردی چون هیوسین و در نتیجه کاهش بروز عوارض جانبی مربوطه باشد.

نتیجه گیری

مشاهدات مطالعه حاضر نشان داد که ترکیب عصاره مریم‌گلی و هیوسین بیشترین اثر ضد دردی را دارد. استفاده توام عصاره و هیوسین می‌تواند با اعمال اثرات افزایشی باعث دریافت پاسخ ضددردی بهتری گردد. با بررسی‌های بیشتر می‌توان چنین پیشنهاد نمود که استفاده از استراتژی ترکیب درمانی عصاره مریم‌گلی و هیوسین جهت به حداقل رسانیدن دوز داروهای شیمیایی در کنترل درد، یکی از راه‌های موثر می‌باشد و می‌توان با شناسایی و جداسازی مواد موثره موجود در این گیاه که در مسیرهای انتقال درد درگیر هستند، از آن‌ها بعنوان ترکیبات ضد درد استفاده کرد. این مهم با بررسی‌های آزمایشگاهی و بالینی بعدی کامل‌تر خواهد شد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند که از زحمات جناب آقای دکتر رمضان کلوندی عضو محترم هیئت علمی مرکز تحقیقات کشاورزی و منابع طبیعی استان همدان به جهت شناسایی علمی گیاه مریم‌گلی تشکر و قدردانی نمایند. این طرح با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه بوعلی سینا (گرانت شماره ۲۳۰۸-٤۹) انجام شده است.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1- Vallath N, Salins N, Kumar M. Unpleasant subjective emotional experiencing of pain. Indian J Palliat Care. 2013 Jan; 19(1):12-9.
2- Renner UD, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. Ther Drug Monit. 2005 Oct; 27(5):655-65.
3- Weiser T, Just S. Hyoscine butylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SHSY5Y cells. Neurosci Lett. 2009 Feb; 450(3):258-61.
4- Iravani M, Bekhradi nasab H. Study of the effects of intra venous injection of Hyoscine on parturition (labor). JSSU. 2006; 13(4):59-64. [Full text in Persian].
5- Makvandi S, Tadayon M, Abbaspour M R, Zaker Hoseini V, Sepandi M. Study on the effect of hyoscine-N-butylbromide suppository on pain and process of labor. Jundishapur Sci Med J. 2011; 10(3): 335-44. [Full text in Persian]
6- Ortiz MI, Ramírez-Montiel ML, González-García MP, Ponce-Monter HA, Castañeda-Hernández G, Cariño-Cortés R. The combination of naproxen and citral reduces nociception and gastric damage in rats. Arch Pharm Res. 2010 Oct; 33(10): 1691-7.
7- Acosta-Madrid II, Castañeda-Hernández G, Cilia-López VG, Cariño-Cortés R, Pérez-Hernández N, Fernández-Martínez E, et al. Interaction between *Heliopsis longipes* extract and diclofenac on the thermal hyperalgesia test. Phytomedicine. 2009 Apr; 16(4): 336-41.
8- Taarit MB, Msaada K, Hosni K, Marzouk B. Changes in fatty acid and essential oil composition of sage (*Salvia officinalis* L.) leaves under NaCl stress. Food Chem. 2010 Apr; 119(3):951-956.
9- Bouaziz M, Yangui T, Sayadi S, Dhouib A. Disinfectant properties of essential oils from *Salvia officinalis* L. cultivated in Tunisia. Food Chem Toxicol. 2009 Nov; 47(11):2755-60.
10- Böszörményi A, Héthelyi E, Farkas A, Horváth G, Papp N, Lemberkovics E, et al. Chemical and genetic relationships among sage (*Salvia officinalis* L.) cultivars and Judean sage (*Salvia judaica* Boiss.). J Agric Food Chem. 2009 Jun; 57(11):4663-7.
11- Kazemizadeh Z, Habibi Z, Yosefzadi M, Ashabi MA, Heidari Rikan M. Study of chemical composition and antibacterial properties of the essential oil of Salvia large flowers (*Salvia macrochlamys* Boiss. & Kotschy) erupted in West Azerbaijan Province. Journal of Medicinal Plant. 2010; 9(33): 75-82 [Full text in Persian]
12- Qnais EY, Abu-Dieyeh M, Abdulla FA, Abdalla SS, The antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Salvia officinalis* leaf aqueous and butanol extracts. Pharm Biol. 2010 Oct; 48(10):1149-1156.
13- Lee JH, McCarty R. Pain threshold in diabetic rats: effects of good versus poor diabetic control. Pain. 1992 Aug; 50(2): 231-6.
14- Leppert W, Okulicz-Kozaryn I, Kaminska E, Szulc M, Mikolajczak P. Analgesic effects of morphine in combination with adjuvant drugs in rats. Pharmacology. 2014 Nov; 94(5-6):207-13.
15- Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. Pain. 1985 May; 22(1):1-31.
16- Pert A and Maxey G. Asymmetrical cross tolerance between morphine and scopolamine induced antinociception in the primate: differential sites of action. Psychopharmacologia. 1975 Oct; 44(2):139-45.
17- Smith RF. Scopolamine does not affect footshock sensitivity in the rat. Pharmacol Biochem Behav. 1978 Jan; 8(1):31-4.
18- Watkins LR, Katayama Y, Kinscheck IB, Mayer DJ, Hayes RL. Muscarinic cholinergic mediation of opiate and non-opiate environmentally induced analgesias. Brain Res. 1984 May; 300(2):231-42.
19- Sanchez LC, Elfenbein JR, Robertson SA. Effect of acepromazine, butorphanol, or N-butylscopolammonium bromide on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious horses. Am J Vet Res. 2008 May; 69(5):579-85.
20- Decker MW, Meyer MD, Sullivan JP. The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control. Expert Opin Investig Drugs. 2001 Oct; 10(10):1819-30.
21- Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RW. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. Brain Res Rev. 2009 Apr; 60(1): 43-56.

Archive of SID

www.SID.ir

22- Hossaini M, Duraku LS, Saraç C, Jongen JL, Holstege JC. Differential distribution of activated spinal neurons containing glycine and/or GABA and expressing c-fos in acute and chronic pain models. Pain. 2010 Nov; 151(2): 356-65.
23- Tall JM, Seeram NP, Zhao C, Nair MG, Meyer RA, Raja SN. Tart cherry anthocyanins suppress inflammation-induced pain behavior in rat. Behav Brain Res. 2004 Aug; 153(1): 181-8.
24- Tzulker R, Glazer I, Bar-Ilan I, Holland D, Aviram M, Amir R. Antioxidant activity, polyphenol content and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions. J Agric Food Chem. 2007 Nov; 55(23): 9559-57.
25- Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Riendeau D, Yuan W, Porras A, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase 2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. Clin Pharmacol Ther. 1999 Mar; 65(3): 336-47.
26- Lynch MA. Long- term potentiation and memory. Physiol Rev. 2004 Jan; 84(1): 87-136.
27- Kavvadias D, Sand P, Youdim KA, Qaiser MZ, Rice-Evans C, Baur R, et al. The flavone hispidulin, a benzodiazepine receptor ligand with positive allosteric properties, traverses the blood-brain barrier and exhibits anticonvulsive effects. Br j Pharmacol. 2004 Jul; 142(5): 811-20.
28- Pereira P, Tysca D, Oliveira P, da Silva Brum LF, Picada JN, Ardenghi P. Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosemarinic acid. Pharmacol Res. 2005 Sep; 52(3): 199-203.
29- al-Sereiti MR, Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. Indian J Exp Biol. 1999 Feb; 37(2):124-30.

Archive of SID

www.SID.ir