[Article in Persian] Physiology and Pharmacology Vol. 10, Fall 2006, 183-190

# Study of benzodiazepine like effect of Matricaria recutita extract on acute pain in the presence and absence of paragigantocellularis nucleus in adult male rats

**Zahra Abbasi zadeh[1], Mahnaz Kesmati[1*], Hadi Fathi Moghaddam[2]**

*1- Dept. Biology, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran. 2- Dept. Physiology, Jondi Shapour Medical Sciences University, Ahvaz, Iran.*

## Abstract

**Introduction:** In this study the effect of *Matricaria recutita* extract on acute pain in the presence and absence of flumazenil (antagonist of benzodiazepine) and lesioned paragigantocellularis (PGi) nucleus was investigated.

**Method:** Wistar male rats (250±20 g) were used. Animals were grouped randomly into intact, sham and bilateral lesion of PGi nucleus. Intact and lesioned animals, each divided into 4 subgroups which received saline, *M. recutita* hydro-alcoholic extract (25 mg/kg), flumazenil (1 mg/kg) and flumazenil + *M. recutita*. Hot plate test were used for pain thereshold evaluation.

**Results:** Results showed that: In intact animals *M. recutita* induced analgesic effect but flumazenil had significant hyperalgesic effect. In these animals flumazenil prevented the analgesic effects of *M. recutita*. Lesion of PGi induced significant hyperalgesia. *M. recutita* in absence of PGi nucleus showed significant analgesic effect and flumazenil increased pain sensation and caused significant hyperalgesia. The analgesic effect of *M. recutita* attenuated by flumazenil in absence of PGi nucleus.

**Conclusion:** It seems that PGi nucleus involves in pain modulation but analgesic effect of *M. recutita* that may be via the benzodiazepine-like activity of some its components does not interact with PGi nucleus.

**Keywords:** *Matricaria recutita*, Paragigantocellularis nucleus, Flumazenil, Hot plate.

Archive of SID

[*] Corresponding Author Email: mahnazkessmati@yahoo.com



www.SID.ir

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۱۰، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۵

# بررسی اثر شبه بنزودیازپینی عصاره گل بابونه (MATRICARIA RECUTITA) بر درد حاد در حضور و غیاب هسته پاراژیگانتوسلولاریس (PGI) در موش صحرایی نر بالغ

زهرا عباسی زاده[۱]، دکتر مهناز کسمتی[۱*]، دکتر هادی فتحی مقدم[۲]
۱- بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز
۲- بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه جندی شاپور اهواز

دریافت: خرداد ۸۵ بازبینی: آبان ۸۵ پذیرش: آذر ۸۵

## چکیده

**مقدمه:** در این مطالعه اثر عصاره هیدروالکلی گل بابونه در حضور و غیاب فلومازنیل (آنتاگونیست بنزودیازپین) و هسته پاراژیگانتو سلولاریس ( PGi ) بر درد حاد مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش ها:** بدین منظور از موشهای صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰±۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات به گروههای سالم، شاهد جراحی و تخریب الکتریکی هسته PGi تقسیم شدند. گروههای سالم و تخریب به زیر گروههای دریافت کننده سالین، عصاره هیدروالکلی بابونه (۲۵ mg/Kg)، فلومازنیل (۱ mg/Kg) به تنهایی و دریافت کننده فلومازنیل + عصاره بابونه طبقه‌بندی شدند. از تست صفحه داغ جهت ارزیابی پاسخ به درد حاد استفاده شد.

**یافته ها:** نتایج نشان داد: عصاره بابونه در حیوانات سالم باعث بی دردی اما فلومازنیل باعث پر دردی معنی داری شد. فلومازنیل از اثر بی دردی بابونه در حیوانات سالم ممانعت کرد. تخریب هسته PGiباعث پردردی شد وعصاره بابونه در غیاب هسته PGiاثر تسکینی معنی داری اعمال کرد اما فلومازنیل باعث پردردی شد. اثر بی دردی عصاره بابونه در غیاب هسته PGi، توسط فلومازنیل ممانعت شد.

**نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد که هسته PGi در تعدیل فرآیندهای درک درد دخالت داشته اما اثر بی دردی بابونه که ممکن است بخشی از طریق ترکیبات بنزودیازپینی گیاه مذکور باشد با هسته PGi تداخلی ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** بابونه، درد، هسته پاراژیگانتو سلولاریس، فلومازنیل، تست صفحه داغ.

## مقدمه

با توجه به روشن شدن عوارض جانبی و آثار زیانبخش داروهای شیمیایی مسئله بازگشت به داروهای گیاهی و طبیعی در سالهای اخیر بیشتر مورد توجه واقع شده و نگرش نوینی طی دهه‌های گذشته مبنی بر مطالعه گیاهان داروئی و بررسی اثرات فیزیولوژیکی، فارماکولوژیکی و سیتولوژیکی آنها آغاز شده است. در این رابطه گیاه بابونه بدلیل داشتن خواص درمانی و مصارف بالینی وسیع جایگاه خاصی دارد. از مزایای کلینیکی آن می‌توان

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:
mahnazkessmati@yahoo.com



Archive of SID
www.SID.ir

به مواردی چون ضد اضطراب، ضد اسپاسم، تسکین دهندگی، ضد آلرژی، ضد التهاب، تقویت کننده رحم، ضد زخم معده، ضد باکتری، ضد قارچ، ضد ویروس و اثرات مختلف دیگر اشاره کرد [۱۹،۱۲،۱۱]. ترکیبات شیمیایی فعال گل بابونه شامل فلاونوئیدها، ترپنوئیدها، کومارینها و اسپیروترها می‌باشند که فلاونوئیدهای گل بابونه در مطالعات مورد توجه محققین می‌باشد[۲۱،۱۹،۱۲،۱۱،۱۰]. برخی گزارش‌ها حاکی از اثرات ضددردی گل بابونه می‌باشد [۴،۱] که احتمالا این اثر مربوط به ترکیبات تسکین دهنده موجود در گل بابونه می‌باشد. مشخص شده گل بابونه حاوی چندین ترکیب مشابه بنزودیازپین‌ها می‌باشد [۲۵،۲۴،۱۳،۶] که بررسی اثر ضد دردی آنها ضروری می‌باشد.

از سوی دیگر مشخص شده هسته پاراژیگانتوسلولاریس (PGi) که در تشکیلات مشبک واقع شده حاوی نورونهایی است که در اعمال مختلفی از جمله تنظیم فعالیت قلب و عروق، کنترل تنفس و درد دخالت دارند [۲۳،۲۲،۸،۵]. نشان داده شده حذف هسته PGi باعث تشدید پاسخ به دردهای حاد و مزمن می‌شود [۳].

در ادامه تحقیقات فوق جهت بررسی مکانیسم درگیر عصبی این داروی با ارزش گیاهی سعی بر آن است که مشخص نماییم گل بابونه چه تداخل اثری با برخی هسته‌های درگیر در درد دارد و آیا از طریق ترکیبات شبه بنزودیازپینی عمل می‌کند یا خیر. لذا در این کار پژوهشی اثر عصاره هیدرو الکلی گل بابونه بر درد حاد متعاقب تزریق عوامل موثر بر بنزودیازپین‌ها و تداخل آن با هستهPGi درموش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

# مواد و روشها

## داروها و مواد مصرفی

گل بابونه بهبهان شناسایی شده توسط متخصصین گروه زیست شناسی، فلومازنیل ساخت کشور سوئیس (ویال ۰/۵mg/5ml)، کتامین ۱۰٪ ساخت شرکت آلفاسان هلند، زیلازین ۵٪ ساخت شرکت آلفاسان هلند، فرمالین ۱۰٪، کلروفرم، بتادین، الکل سفید طبی، سرم فیزیولوژیک ۰/۹٪ نمکی (نرمال سالین)، ساخت شرکت دارو پخش ایران، پودر پنیسیلین ساخت شرکت داروسازی جابربن حیان.

دستگاه‌های مورد استفاده: استریوتاکس ساخت شرکت استولتینگ امریکا، دستگاه تخریب الکتریکی ساخت شرکت نوپرداز ایران، الکترود فلزی (فولاد زنگ نزن) با پوشش پلی مری ساخت شرکت استولتینگ آمریکا، دستگاه Hot plate (صفحه داغ) ساخت شرکت پویان، دستگاه روتاری، آسیاب برقی، مولتی متر، ترازوی حساس دیجیتالی مدل pt۲۱۰ از شرکت Sartorius آلمان (جهت توزین داروها)، وسائل جراحی مثل پنس، قیچی، اسکالپل و ....

## حیوانات مورد استفاده

در این تحقیق از موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن۲۰±۲۵۰ استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی گروه‌بندی شدند و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای محیط۲±۲۲ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. در طی مدت نگهداری و آزمایش حیوانات با آب و غذای کافی تیمار شدند.

روش جراحی برای تخریب الکتریکی دو طرفه هسته پاراژیگانتوسلولاریس

قبل از انجام عمل جراحی ابتدا هر موش را با ترازو دقیقاً وزن نموده و سپس بوسیله‌ی داروهای بیهوشی کتامین ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زیلازین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بصورت درون صفاقی بیهوش گردید. پس از ثابت کردن سر حیوان و تعیین نقاط برگما و لامبدا محل قرار گرفتن الکترود با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون به مختصات ۱۱/۸- میلی متر در جهت قدامی خلفی، ۱/۶± میلی متر در جهات جانبی از خط وسط محاسبه نموده و بعد از تنظیم مجدد محل هسته پاراژیگانتوسلولاریس را روی جمجمه علامت گذاری شد و سپس بوسیله مته دستی دو سوراخ به قطر ۱ میلی متر روی استخوان جمجمه تا سخت شامه ایجاد شد.



Archive of SID
www.SID.ir

برای تهیه الکترود از رشته‌ی فلزی از جنس فولاد زنگ نزن با پوشش پلی مری و به قطر ۰/۱ میلی متر استفاده شد. نوک آن فاقد عایق بوده لذا جریان الکتریکی می‌توانست از آن خارج شود. در این تحقیق از تخریب الکتریکی با استفاده از دستگاه تخریب استفاده شد که جریان الکتریکی مشخص و در مدت معین (۲ میلی آمپر به مدت ۳ ثانیه) مورد استفاده قرار گرفت. از دستگاه تخریب دو سیم خارج می‌شود که یکی از آنها به الکترود تخریب و دیگری به پوست سر حیوان متصل می‌شود. بعد از مشخص نمودن محل قرار گرفتن الکترود و سوراخ کردن جمجمه تا سخت شامه، الکترود در دستگاه استریوتاکس قرار داده شد و به دستگاه تخریب متصل گردید و پس از محاسبه ضریب تصحیح به اندازه ۱۰/۵ میلی متر به سمت داخل مغز از سطح سخت شامه قرار داده شد. با این وضعیت الکترود در محل هسته پاراژیگانتوسلولاریس قرار گرفت. پس از آن دستگاه تخریب تنظیم شد و جریان الکتریکی به محل هسته اعمال گردید. پس از انجام تخریب الکترود بیرون آورده شد و ضد عفونی گردید و با فاصله زمانی حداقل ۵ دقیقه بین دو تخریب، تخریب دوم در سمت دیگر مغز انجام گردید[۹].

## ارزیابی صحت تخریب

پس از اتمام آزمایشات و ثبت نتایج جهت اطمینان از تخریب هسته‌PGi مغز حیوانات پس از فیکس شدن در فرمالین توسط دستگاه میکروتوم برش داده شده و محل تخریب با مشاهده از طریق استریومیکروسکوپ با اطلس پاکسینوس مقایسه و صحت تخریب تأیید گردید. در صورت عدم تطابق نتایج کنار گذاشته شد.

## روش عصاره گیری گل بابونه

در این تحقیق، برای عصاره گیری گل بابونه از سرشاخه های گلدار آن استفاده شد که ابتدا در آسیاب برقی آن را بصورت پودر در آورده و در مرحله بعد ۲۰ گرم از پودر حاصل درون ارلن درب دار ریخته و ۲۰۰ میلی گرم الکل اتیلیک ۷۰ درجه به آن اضافه گردید، سپس در ارلن را گذاشته و محلول ۴۸ ساعت نگهداری شد. ضمن اینکه هر ۱۲ ساعت یکبار محتویات داخل ارلن تکان داده شد. بعد از ۴۸ ساعت محتویات داخل ظرف بوسیله کاغذ صافی و قیف شیشه‌ای داخل بشر صاف گردید. سپس محلول را درون بالن ریخته و در دستگاه روتاری در دمای ۷۵ درجه با دور متوسط قرار داده و بعد از خروج حلال مایع غلیظ روی شیشه ای پهن گردید تا خشک شود. پس از خشک شدن پودر حاصله که حدود ۵۵/۴ درصد مایع غلیظ عصاره را تشکیل می‌داد جمع آوری گردید و از پودر حاصل کریستالی برای تهیه بابونه استفاده شد. دوز مورد استفاده بابونه ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم بود [۱۲] که برای تهیه محلول از نرمال سالین استفاده شد.

## روش ارزیابی درد حاد

زمان پاسخ به درد با استفاده از دستگاه صفحه داغ دیجیتالی ( با دمای ۵۲ درجه سانتیگراد) بررسی شد. پس از اعمال گرما به پای حیوان زمان پاسخ به درد گرمایی (لیسیدن پا) مورد ارزیابی قرار گرفت [۱]. انجام تست درد نیم ساعت پس از تزریق سالین، عصاره بابونه و فلومازنیل (به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی) انجام شد [۱۹، ۱۲]. در گروه دریافت کننده فلومازنیل و عصاره بابونه ابتدا فلومازنیل تزریق و پس از ۵ دقیقه عصاره بابونه تجویز گردید و پس از نیم ساعت پاسخ به درد ارزیابی شد.

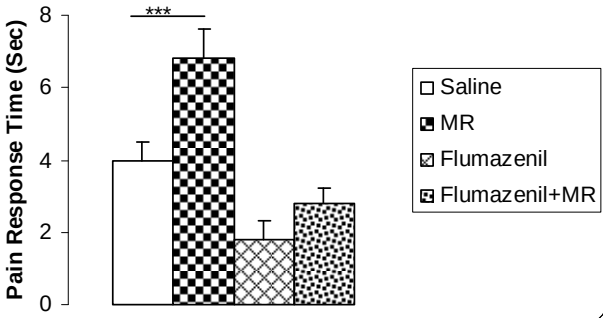
## محاسبات آماری

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 $P<0.05$ به عنوان مرز معنی دار بودن تفاوت‌ها در نظر گرفته شد. همه‌ی نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار از میانگین ارائه شده اند.

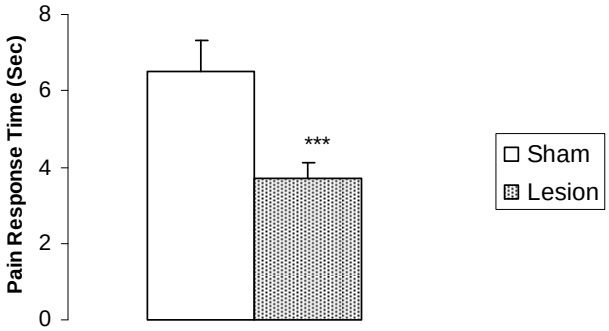


Archive of SID

www.SID.ir




**شکل۱**- مقایسه گروههای دریافت کننده سالین، عصاره هیدروالکلی گل بابونه (۲۵ mg/kg, ip)، فلومازنیل (۱ mg/Kg, ip) و فلومازنیل+ عصاره بابونه بر زمان پاسخ به درد در موشهای نر سالم. ***P<0.001، P<0.05 * معنی دار بودن اختلاف بین گروهها را با گروه کنترل نشان می دهد (n=۷ ).
MR= Matricaria recutita




**شکل ۲**- اثر تخریب هسته PGi بر زمان پاسخ به درد، P<0.001 *** معنی دار بودن اختلاف بین گروهها را نشان می دهد (n=۷ ).
MR= Matricaria recutita

## یافته‌ها

### اثر عصاره گل بابونه، فلومازنیل و فلومازنیل+عصاره بابونه بر زمان پاسخ به درد در موش صحرایی نر سالم

شکل۱ اثر سالین، عصاره گل بابونه (۲۵ mg/kg, ip)، فلومازنیل (۱ mg/kg, ip) و فلومازنیل+ عصاره بابونه را بر زمان پاسخ به درد در موش‌های سالم نشان می‌دهد. نتایج آماری حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و Post Hoc LSD نشان می دهد که:

عصاره گل بابونه زمان پاسخ به درد را بطور معنی داری نسبت به حالت کنترل (دریافت کننده سالین) افزایش می‌دهد (***P<0.001)

فلومازنیل زمان پاسخ به درد را بطور معنی داری نسبت به حالت کنترل (دریافت کننده سالین) کاهش می‌دهد و باعث پر دردی می‌شود (*P<0.05) .

عصاره گل بابونه در حضور فلومازنیل نتوانست اثر تسکینی اعمال کند و زمان پاسخ به درد نسبت به کاربرد عصاره بابونه به تنهایی بطور معنی داری کاهش یافت (***P<0.001).

### اثر تخریب دو طرفه هسته پاراژیگانتوسلولاریس بر زمان پاسخ به درد در موش صحرایی نر بالغ

شکل ۲ اثر تخریب هستهPGi را بر زمان پاسخ به درد نشان می‌دهد. نتایج آماری حاصل از آزمون tنشان داد که اختلاف معنی داری بین گروه تخریب و شاهد جراحی وجود دارد (***P<0.001)و با تخریب هسته PGi زمان پاسخگویی به درد کاهش می‌یابد.

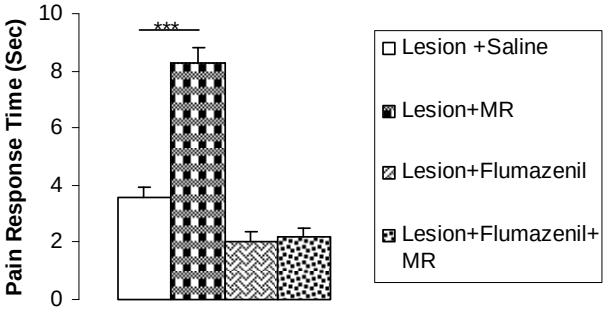
### اثر عصاره گل بابونه، فلومازنیل و فلومازنیل+ عصاره بابونه بر زمان پاسخ به درد در موشهای با تخریب الکتریکی هستهPGi

شکل ۳ اثر سالین، عصاره هیدروالکلی گل بابونه (mg/kg, ip ۲۵) و فلومازنیل (mg/kg, ip ۱) و فلومازنیل+عصاره بابونه را در غیاب هستهPGi بر زمان پاسخ به درد نشان می‌دهد. نتایج آماری نشان می‌دهد که با تخریب الکتریکی هسته PGi عصاره بابونه با افزایش زمان پاسخ به درد اثر تسکینی اعمال می‌نماید (***P<0.001) در حالیکه فلومازنیل نسبت به کنترل اثر معنی داری نشان داده و باعث پردردی شده است ( P<0.05).

همچنین نتایج آماری نشان داد که اثر بی دردی عصاره بابونه در غیاب هسته PGi (مشابه حیوانات سالم)، توسط فلومازنیل بطور معنی داری ممانعت می‌گردد. (***P<0.001)



Archive of SID
www.SID.ir




**شکل۳**- مقایسه اثر سالین، عصاره هیدروالکلی گل بابونه (mg/kg, ip ۲۵) ، فلومازنیل (mg/kg, ip ۱) و فلومازنیل+ عصاره بابونه بر زمان پاسخ به درد در موش های با تخریب الکتریکی هسته پاراژیگانتوسلولاریس P<0.001 ***، P<0.05 * معنی دار بودن اختلاف بین گروهها را با گروه کنترل نشان می دهد (n=۷).
MR= Matricaria recutita

## بحث

در این مطالعه نشان داده شد که عصاره هیدروالکلی گل بابونه در حضور و غیاب هسته پاراژیگانتو سلولاریس اثرات ضددردی اعمال می‌نماید. در این راستا برخی مطالعات نیز اثر تسکینی گل بابونه را نشان داده اند. برای مثال برفی نژاد و همکاران نشان دادند که عصاره بابونه به شکل آبی در تست صفحه داغ میزان بی دردی در موش های سوری نر را به طور قابل ملاحظه ای افزایش می دهد [۱]. در مطالعه ی دیگر که در سال ۲۰۰۳ انجام شد اثر ضد دردی عصاره بابونه در تست فرمالین نیز نشان داده شده است [۴]. همچنین نشان داده شده تزریق همزمان ترکیبات موجود در گل بابونه مانند فلاونویید کوئرستین با مرفین، باعث تاخیر در ایجاد تحمل به اثر ضد دردی مرفین می‌شود [۱۸].

پالدینی و همکارانش بیان کردند که ترکیبات فلاونوئید بابونه بعنوان مولکولهای فعال کننده CNS عمل می‌کنند [۲۰].

همچنانکه در بخش دیگر نتایج نشان داده شد، فلومازنیل آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی قادر به کاهش زمان پاسخ به درد هم در حضور و هم غیاب هسته پاراژیگانتو سلولاریس می‌باشد. بدین ترتیب میتوان نتیجه گرفت که بنزو دیازپین‌ها عوامل تعدیل کننده درد می‌باشند که احتمالا این اثر را از طریق هسته پاراژیگانتو سلولاریس به انجام نمی‌رسانند. شواهد زیادی وجود دارد که حاکی از اثرات تسکینی آگونیست‌های گیرنده‌های بنزودیازپینی می‌باشد. نشان داده شده که این گیرنده‌ها اثر ضد اضطرابی، ضد تشنجی و ... دارند. این امر نشان از وسعت جایگاههای گیرنده‌های بنزودیازپین‌ها در مغز است. همچنین نشان داده شده جایگاههای گیرنده بنزودیازپین که با گیرنده‌های گابا A کمپلکسی را تشکیل می‌دهند 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(NTS), LC, PGi وجود دارد [۱۷،۱۶،۱۵،۱۳،۷]. در نتایج این تحقیق وجود و عدم وجود هسته PGi بر عمل آنتاگونیستی فلومازنیل اثر معنی داری اعمال ننمود. بدین ترتیب میتوان نتیجه‌گیری کرد که فلومازنیل با تحت تاثیر قرار دادن گیرنده‌های بنزودیازپینی موجود در نواحی گسترده در مغز اثر خود را اعمال نموده است و هسته مذکور نقش قابل ملاحظه‌ای در این رابطه اعمال نمی‌نماید.

از سوی دیگر ملاحظه شد که فلومازنیل قادر به مهار اثر بی دردی گل بابونه می‌باشد. بدین معنی که زمان پاسخ به درد را کاهش می‌دهد. در رابطه با وجود ترکیبات شبه بنزودیازپینی در گل بابونه شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند که این ترکیبات می‌توانند بر گیرنده‌های بنزو دیازپینی بخوبی عمل نمایند [۲۵،۲۴،۲۰،۱۳،۶].

وولفمن و همکاران در تحقیقشان فلاونوئید کرایزین را به عنوان آگونیست جزئی گیرنده‌های بنزودیازپینی معرفی کرده‌اند [۲۵]. پالدینی، ماردر و همکاران نشان دادند که آپی ژنین به طور انتخابی و با میل ترکیبی بالا به گیرنده‌های مرکزی بنزودیازپینی متصل و اثرات ضداضطرابی را اعمال می‌کند [۲۰]. همچنین نشان داده شده آپی ژنین به طور رقابتی اتصال فلونیترازپام (لیگاند گیرنده بنزودیازپینی) را به گیرنده بنزودیازپین مهار می‌کند [۲۴]. در مطالعه روسلا اوالون و همکاران توانایی فلاون‌ها برای جایگزین شدن بنزودیازپین‌های نشان دار در گیرنده‌های گابا A- بنزودیازپینی بررسی شده که نشان می‌دهد ۶ متیل



Archive of SID
www.SID.ir

فلاون بعنوان تعدیل کننده مثبت گیرنده‌های نوترکیب گابا A در جایگاههایی که وابسته به جایگاههای بنزودیازپین حساس به فلومازنیل است عمل می‌کنند [۶]. بدین ترتیب میتوان اذعان نمود که تسکین حاصل از گل بابونه می‌تواند حاصل از ترکیبات شبه بنزودیازپینی گل بابونه باشد.

اما در خصوص نقش هسته PGi بر درد همچنانکه ملاحظه شد تخریب این هسته باعث کاهش زمان پاسخ به درد شد. این نتیجه با نتایج لوویک و همکاران که نشان دادند بدنبال تخریب دو طرفه هسته PGi پاسخ به محرکهای مضر حرارتی تشدید می‌شود [۱۴] هم خوانی دارد. با توجه به اینکه عزیزی و همکاران نشان دادند که تخریب هسته PGi مرحله اول آزمون فرمالین را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد ولی درد در مرحله دوم بطور قابل توجهی افزایش می‌یابد [۳]، لذا بررسی نقش این هسته در تستهای مختلف درد ضروری می‌نماید.

به عنوان نتیجه کلی می‌توان پیشنهاد نمود که بخشی از اثر ضد دردی گل بابونه مربوط به ترکیبات شبه بنزودیازپینی آن می‌باشد زیرا فلومازنیل به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی مانع از اثر ضد دردی آن شد، البته با توجه به ترکیبات متنوع گل بابونه باید بررسی بیشتری صورت گیرد. علی رغم آنکه هسته PGi یکی از نواحی درگیر در کنترل درد است اما اثر ضد دردی گل بابونه به حضور وغیاب این هسته بستگی ندارد.

# منابع

[۱] برفی‌نژاد ن، بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی گل بابونه در موش سوری نر و ماده در حضور و عدم حضور هورمونهای جنسی، پایان نامه کارشناسی ارشد، اهواز: دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران، ۱۳۸۳.

[۲] صمصام شریعت س ه، عصاره‌گیری و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روشهای شناسایی و ارزشیابی آنها، چاپ اول، تهران، انتشارات مانی۱۳۷۱.

[۳] عزیزی ز، سمنانیان س، بررسی اثر تخریب هسته مشبک پاراژیگانتوسلولاریس بر درد مزمن. ***فیزیولوژی و فارماکولوژی***، ۲ (۱۳۷۷) ۷۴ تا ۸۱.

[۴] فریدونی م، اعتمادی، ل، بروک ا، بررسی اثر ضددردی گل و برگ بابونه بوسیله آزمون فرمالین بر روی موش سوری. ***فیزیولوژی و فارماکولوژی***، ۵ (۱۳۸۰) ۱۸۹ تا۱۹۷.

[5] Arita H, Kogo N, Ichikawa K, Location of medullary neurons with non-phasic discharge excited by stimulation of central and for peripheral chemoreceptors and by activation of nociceptors in cat. ***Brain Res*** 442 (1988) 1-10.

[6] Avallone R, Zanoli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M, Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from matricaria chamomilla. ***Biochem Pharmcol*** 59 (2000) 1387-1394.

[7] Bateson A, The benzodiazepine site of the GABA-A receptor: an old target with new potential. ***Sleep Med*** 5 (2004) 9-15.

[8] Chan JYH, Tsai HF, Kuo TBJ, Chan SHH, Modulation by angiotensin III of nociception-related and arterial pressure-related neuronal responsiveness in the nucleus reticularies gigantocellularis of the rat. ***Regul Peptides*** 50 (1994) 247-257.

[9] Fathi Moghadam H, Kesmati M, Mohammad Pour Kargar H, Effect of paragigantocellularis lateralis lesion on the conditioned place preference in the presence and absence of absence of $\alpha_2$ adrenergic agonist in male rats. ***Acta PhysiolHung*** (2006) 33-40.

[10] Frigo DE, Duong BN, Melink LI, Schief LS, Collins-Burow BM, Pace DK, Malachlan JA, Burow ME, Flavonoid phytochemical regulate activator protein-1 signal transduction pathway in endometrial and kidney stable cell lines. ***J Nutr*** 132 (2002) 1848-1853.



Archive of SID
www.SID.ir

[11] Gardiner P, Chamomile (Matricaria recutita, anthemis nobilis). ***J Herbs, Spices & Med Plant*** (1999) 37-55.

[12] Gomaa A, Tahia H, Mahmoud M, Esraa A, Matricaria chamomilla extract inhibits both development of morphine dependence and expression of abstinence syndrome in rats**.** ***J Pharmacol*** **Sci** 92 (2003)50-55.

[13] Johnstone G, GABAA receptor channel pharmacology. ***Curr Pharm Design*** 11(2005)1867-1885.

[14] Lovick TA, Tonic GABAergic and cholinergic influences on pain control and cardiovascular control neurons in nucleus paragigantocellularis lateralis in the rat. ***Pain*** 31(1987) 401-409.

[15] Luddens H, Korpi ER, Biological function of GABAA/benzodiazepine receptor heterogeneity. ***J Psychiat Res*** 29 (1995) 77-94.

[16] Luscher B, Keller Ch, Regulation of GABAA receptor trafficking channel activity, and functional plasticity of inhibitory synapses. ***Pharmcol Therapeut*** 102 (2004) 195-221.

[17] Mohler H, Fritschy JM, Crestani F, Hensch T, Rudolph U, Specific GABA-A circuits in brain development and therapy**.** ***Biochem Pharmcol*** 68 (2004) 1685-1690.

[18] Naidu PS, Singh A, Joshi B, Kulkarni SK, Possible mechanism of action in quercetin reversal of morphine tolerance and dependent. ***Addict Biol*** 8 (2003) 327-336.

[19] Nmecz G, Herbal pharmacy: chamomile, this widely available herb has diverse therapeutic uses, including anti phlogistic, sedative and antimicrobial effects. ***U.S. Pharmacist*** 23 (2000) 115-123.

[20] Paladini AC, Marder M, Viola H, Wolfman C, Wasowaski C, Medina JH, Flavonoids and the central nervous system: from forgotten factors to potent anxiolytic compounds. ***J Pharm Pharmacol*** 51 (1999) 519-526.

[21] Szoke E, Maday E, Tyihak E, Kuzokina IN, Lemberkovics E, New terpenoid in cultivated and wild chamomile (in vivo and in vitro). ***J Chromatogr*** 800 (2004) 231-238.

[22] Tsai HFK, Chan JYH, Samuel HHC, Interaction between neuronal responses to nociception and hypertension in the nucleus reticularies gigantocellularis of the rat. ***Neurosci Lett*** 165 (1994) 137-140.

[23] Van Bockstaele EJ, Akaoka H, Aston-Jones G, Brain stem afferents to the rostral nucleus paragigantocellularis: integration of exteroceptive and interoceptive sensory in the ventral tegmentum. ***Brain Res*** 603 (1993) 1-18.

[24] Viola H, Wasowaski C, Levi de Stein M, Wolfman C, Silvera R, Dajas F, Medina JH, Paladini AC, Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. ***Planta Med*** 61 (1995) 213-216.

[25] Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH, Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea.* ***Pharmacol Biochem Be*** 47 (1994) 1-4.

Archive of SID



www.SID.ir