

تداخل اثر هورمونهای جنسی و عصاره هیدروالکلی گل بابونه بر فعالیت حرکتی در موش سوری نر و ماده فاقد غدد جنسی

حسن راعی*، دکتر مهناز کسمتی**، دکتر محمدرضا زاد کرمی***

دریافت: ۸۴/۲/۲۸، پذیرش: ۸۴/۹/۱۶

چکیده:

مقدمه و هدف: فعالیت حرکتی یکی از پدیده‌های فیزیولوژیک مهم است که تحت تاثیر عوامل مختلف قرار می‌گیرد. در مطالعات دیگر نشان داده شده است که عصاره گل بابونه (Matricaria Chamomilla) بر فعالیت حرکتی در موش سوری نر و ماده بطور متفاوت عمل می‌کند. در راستای بررسی اثر هورمونهای جنسی در این پدیده، در مطالعه حاضر نقش این هورمونها در حضور و غياب عصاره هیدروالکلی گل بابونه بر رفتار مذکور در موش های نر و ماده فاقد غدد جنسی مورد مقایسه قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی موشهای سوری نر و ماده به گروههای ۷ تایی دریافت کننده هورمون مربوط به جنس مانند تستوسترون (۲ mg/kg)، استرادیول بنزوات (۰/۱ mg/kg) و پروژسترون (۰/۵ mg/kg) به تنهایی و توام با عصاره بابونه (۵۰ mg/kg) تقسیم شدند. دستگاه Motor Activity Monitor جهت ارزیابی شاخص های فعالیت حرکتی (حرکات آرام و سریع، حرکات کلیشه ای آرام و سریع، Rearing آرام و سریع) برای همه گروهها بکار رفت.

نتایج: تستوسترون به تنهایی اثری بر فعالیت های حرکتی نداشت اما عصاره بابونه به تنهایی و توام با تستوسترون باعث کاهش فعالیت های حرکتی در موشهای نر شد. استرادیول و عصاره بابونه به تنهایی و توام با یکدیگر باعث افزایش فعالیت حرکتی شدند. پروژسترون به تنهایی و توام با عصاره بابونه اثری در فعالیت حرکتی نداشت. تزریق توام استرادیول و پروژسترون، در حضور و غياب عصاره بابونه تغییری در فعالیت حرکتی ایجاد نمودند.

نتیجه نهایی: به نظر می‌رسد استرادیول و عصاره بابونه از طریق سیستم مشترک فعالیت حرکتی را در موشهای ماده فاقد غدد جنسی افزایش و اثر همدیگر را تقویت می‌کنند. همچنین تصور می‌شود بین استرادیول و پروژسترون و نیز بین بابونه و پروژسترون تداخل اثر وجود دارد و احتمالاً تستوسترون با بابونه تداخل اثری در فعالیت حرکتی ندارد.

کلید واژه ها: تست میدان باز / فعالیت حرکتی / گل بابونه / هورمون های جنسی

مقدمه:

توجه به نقش هورمون های جنسی در تمایزات جنسی مغز، نوعی دوشکلی جنسی در سیستم های نوروترانسمیتری، حساسیت، پاسخ دهی به ترکیبات شیمیایی و دارویی و بروز بیماریها و اختلالات روانی در جنس نر و ماده وجود دارد. به نظر می‌رسد که سطوح هورمونی در گردش در نرها و ماده ها روندهای فیزیولوژیک مغز را به شکل متفاوت تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱-۴).

مطالعات متعدد حاکی از دخالت هورمونهای جنسی در اکثر پدیده های فیزیولوژیک همچون یادگیری، حافظه، درد، اضطراب، و فعالیت حرکتی است. از آنجائیکه اعمال هورمونی در مغز از طریق سیستم های نوروترانسمیتری و مراکز متعدد مغزی میانجیگری می‌شود، همواره اثرات آنها بطور کمی و کیفی بین جنس ها متفاوت است (۱) با

* کارشناس ارشد فیزیولوژی دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز (Raeishabtab@yahoo.com)

** استادیار گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز

*** استادیار گروه آمار دانشکده علوم ریاضی و کامپیوتر دانشگاه شهید چمران اهواز

روغن کنجد، تستوسترون، 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، 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).

روش جراحی و تزریقات: در گروههای جراحی برای بی هوشی از ترکیب داروهای کتامین (۱۰۰ mg/kg) و گزیلازین (۱۰ mg/kg) ساخت شرکت آلفاسان هلند استفاده شد (۸،۹). جهت برداشتن بیضه ها ابتدا پوست اسکروتوم را شکافته و بعد از بستن رگهای خونی، بیضه ها بصورت دوطرفه جدا گردیدند. در اوارکتومی بعد از شکافت پوست و عضلات شکم لوله های اویداکت به همراه رگهای خونی بسته شده و تخمدانها بصورت دوطرفه برداشته شدند. برای ضد عفونی محل جراحی از محلول بتادین و پودر پنی سیلین استفاده گردید. موشها ی جراحی شده پس از گذشت ۱۵ روز دوره بهبودی تست شدند (۹،۱۰).

هورمونهای جنسی بصورت زیر پوستی (s.c.) به گروههای نر و ماده فاقد غدد جنسی تزریق شد. برای این منظور از تستوسترون آنانتات (۲ mg/kg)، استرادیول بنزوات (۰/۱ mg/kg) و پروژسترون (۰/۵ mg/kg) ساخت شرکت داروسازی ابوریحان استفاده گردید. از آنجائیکه هورمونها در روغن کنجد حل شده بودند این روغن به عنوان شاهد تزریق مورد استفاده قرار گرفت. تمام گروهها ۳۰ دقیقه بعد از تزریق تست شدند (۱۴-۱۱، ۲۰). گروههای آزمایشی دریافت کننده عصاره بابونه (۵۰ mg/kg) و سالین (شاهد) همچنین ۳۰ دقیقه بعد از تزریق (داخل صفاقی (i.p.) مورد ارزیابی قرار گرفتند (۷، ۱۵-۱۸).

در این مطالعه رفتاری اثرات عصاره هیدروالکلی بابونه و هورمونهای جنسی بر شاخصهای حرکتی موشهای فاقد غدد جنسی، در تست رفتاری میدان باز (Open field behavior test) مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. با توجه به اثرات کوتاه و دراز مدت انواع ترکیبات روی رفتارها، در پژوهش حاضر، اثرات سریع و کوتاه مدت ترکیبات فوق بر رفتار فعالیت حرکتی در تمامی گروهها در نظر گرفته شد.

گیاه بابونه و روش عصاره گیری: در این پژوهش از سر

مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می دهد که شیوع و پیشرفت بیماری اختلال حرکتی پارکینسون در نرها بالاست و مقاومت ماده ها نسبت به این اختلال بیشتر است (۵) و شواهد موجود یک نقش خالص از اثرات استروژن درمانی را در کاهش پیشرفت بیماری آلزایمر و پارکینسون در زنان پس از یائسگی را نشان می دهد (۶). لذا درک مکانیسم و اساس تفاوتهای جنسی در عملکرد هورمون های گنادی اساساً برای فهم اثر گذاری متفاوت عوامل فارماکولوژیک و شیوع نابرابر یکسری اختلالات در نرها و ماده ها حائز اهمیت است.

در پژوهشهای پیشین نشان داده شده است که عصاره بابونه فعالیت حرکتی را در موش های نر و ماده به شکل متفاوت تحت تاثیر قرار می دهد، بطوریکه در دوزهای بالا باعث کاهش شاخص های فعالیت حرکتی هم در نرهای سالم و هم فاقد غدد جنسی شده لیکن شاخصهای فعالیت حرکتی را در ماده های سالم و اوارکتومی افزایش داد. افزایش فعالیت حرکتی در موشهای فاقد غدد جنسی بسیار بارزتر بود و به نظر می رسد عصاره بابونه به نوعی کاهش فعالیت حرکتی ناشی از حذف تخمدانها را جبران می کند (۷). با توجه به نقش هورمونهای جنسی در فعالیت حرکتی، در جهت روشن شدن بیشتر مکانیسم اثر عصاره بابونه و امکان تداخل (تقویت یا تضعیف) بین هورمونهای جنسی و عصاره بابونه، در پژوهش حاضر، اثرات هورمونهای جنسی به تنهایی و توام با عصاره بابونه در موش های نر و ماده بالغ فاقد غدد جنسی مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفت.

روش کار:

حیوانات مورد آزمایش: در آزمایشات انجام شده در این مطالعه تجربی از موشهای کوچک آزمایشگاهی نر (۳۵±۴ گرم) و ماده (۳۰±۴ گرم) (۴-۶ ماهه) از نژاد NMRI استفاده گردید. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت نگهداری و از غذای فشرده ساخت شرکت دام و طیور پارس و آب معمولی شهر تغذیه شدند. گروه بندی حیوانات: برای هر گروه آزمایش از تعداد ۷ سر موش استفاده گردید که در مجموع بصورت تصادفی در ۱۴ گروه نر و ماده فاقد غدد جنسی مورد ارزیابی فعالیت حرکتی قرار گرفتند که شامل:

۱- گروههای نر فاقد غدد جنسی (دریافت کننده

گل‌های تازه و خشک شده گیاه بابونه با نام علمی (*Matricaria Chamomilla*) که از شرکت گل داروی اصفهان تهیه شده بود، استفاده گردید. برای تهیه عصاره گل بابونه از روش خیساندن استفاده شد. برای این کار سر شاخه های گلدار خشک شده گیاه بابونه بوسیله آسیاب برقی در حد ملایم پودر شد. 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 داخل بشری صاف گردید. محلول صاف شده بدرون بالنی منتقل و حلال آن در دستگاه روتاری (تنظیم شده در دمای ۷۰ درجه با دور متوسط) خارج گردید. مایع غلیظ حاصل روی شیشه ای پهن و در آن 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 (۱۹،۲۰).

دستگاه ثبت کننده فعالیت حرکتی: جهت ارزیابی فعالیت و رفتارهای حرکتی در تست میدان باز از دستگاه Motor Activity Monitor (مدل LE8811 ساخت کشور اسپانیا) استفاده گردید. این دستگاه شامل یک واحد ارزیابی (detection unit) (متشکل از کف و دو قاب (Frame) چهارگوش رویهم، هر کدام مجهز به ۱۶×۱۶ سلول تشعشع کننده امواج مادون قرمز (Infrared beams) (فرستنده) و ۱۶×۱۶ سلول گیرنده و یک واحد کنترل متصل به کامپیوتر و مرتبط با نرم افزار ویژه (جهت پیکربندی پارامترها و تنظیمات لازم) می باشد 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:

Number of slow movements: (S-MOV) (تعداد حرکات آرام)

Number of fast movements: (F-MOV) (تعداد حرکات سریع)

Number of slow stereotyped movements: (S-STE) (تعداد حرکات کلیشه ای آرام)

Number of fast stereotyped movements: (F-STE)

(تعداد حرکات کلیشه ای سریع)

Number of slow rearing: (S-REAR) (تعداد رپرینگ آرام یا بلند)

Number of slow rearing: (F-REAR) (تعداد رپرینگ سریع یا کوتاه)

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

ثبت فعالیت حرکتی:

الف. سازگاری: در این مرحله هر یک از موش ها به مدت ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه رها شده تا با دستگاه آشنا و به آن خو بگیرند. این عمل به منظور کاهش اضطراب حیوان صورت گرفته و ۲۴ ساعت قبل از ارزیابی حرکتی انجام می شود (۲۳-۲۱، ۸).

ب. آزمایش: در مرحله آزمایش حیوان را در یکی از گوشه های واحد ارزیابی، بطوریکه سر حیوان به طرف یکی از گوشه ها باشد، قرار داده و متعاقب دکمه شروع را فشار می دهیم. دستگاه در مدت تنظیم شده (۱۰ دقیقه) به طور اتوماتیک حرکات حیوان را آنالیز و پارامترهای حرکتی را ثبت و بطور دیجیتالی آنها را ذخیره می کند (۲۴، ۱۸، ۱۵).

تمامی آزمایشها در فاز روشنایی بین ساعت ۸ صبح تا ۲ بعد از ظهر و در زیر نور فلورسانت معمولی آزمایشگاه صورت می گرفت و بعد از پایان هر آزمایش کف و دیوارهای واحد ارزیابی با پنبه آغشته به الکل تمیز و خشک می گردید و همچنین در ابتدای هر آزمایش کف و دیواره قابهای دستگاه با یک محلول بدبو یا زننده (به منظور دوری از اثر تحریکی بالقوه باقیمانده بوی ادرار و مدفوع حیوان قبلی بر روی فعالیت حرکتی) بطور ملایم آغشته می شد. در این کار از روغن بادام تلخ استفاده گردید (۱۵، ۱۸). در تمامی آزمایشات زمان ثبت فعالیت حرکتی ۱۰ دقیقه و Level دستگاه معادل ۱۰ m/s تنظیم شد. به این مفهوم که، دستگاه حرکات موش با سرعت ۱۰ m/s و بالاتر از آن را جزء حرکات سریع و کمتر از آن را جزء حرکات آرام در هر پارامتر محاسبه می کند.

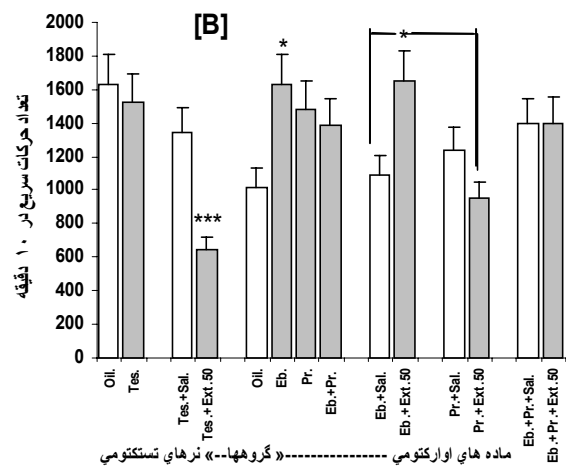
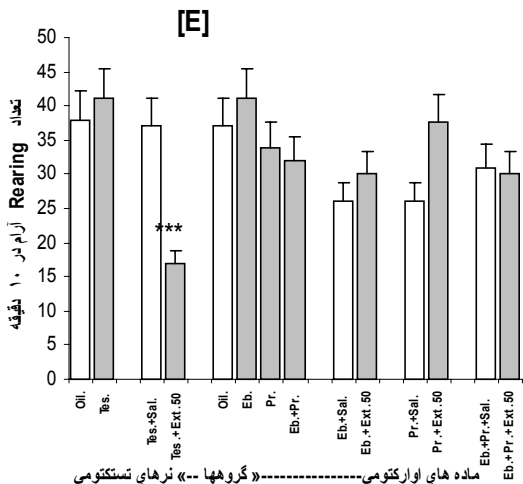
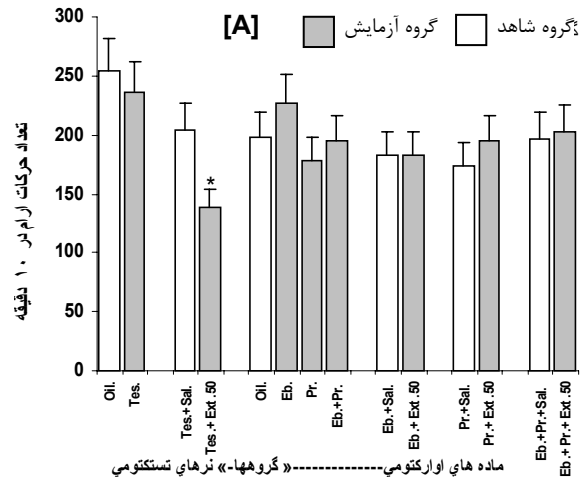
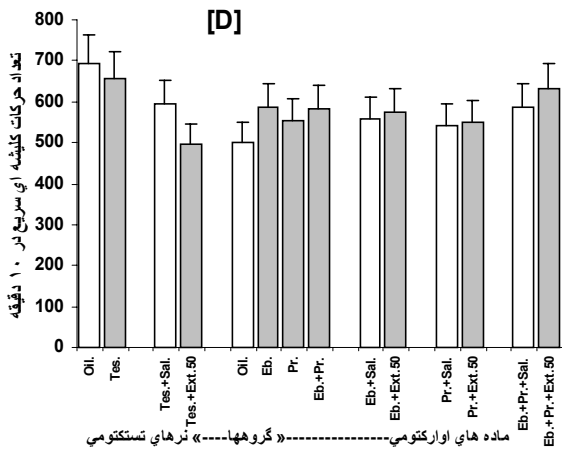
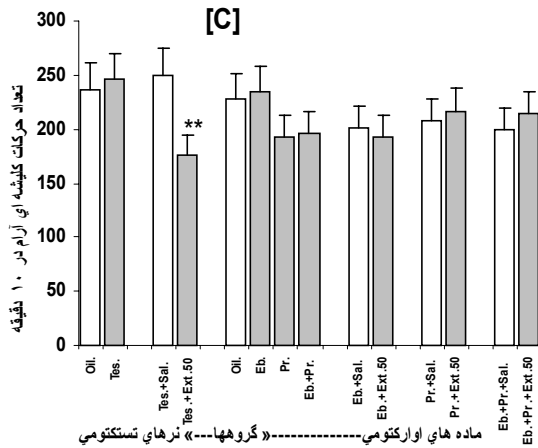
آنالیز آماری: برای ارزیابی آماری داده های آزمایش از نرم افزار SPSS و روش آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون t استفاده گردید. آزمون توکی برای بررسی اختلاف بین گروههای مختلف مورد استفاده قرار گرفت. در تمامی آزمایشات انجام شده سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر

گرفته شد. رسم نمودارها با نرم افزار EXCEL و میانگینها به صورت (Mean + S.E.M) نمایش داده شد.

نتایج:

۱- بررسی اثر تستوسترون بر میزان شاخص های فعالیت حرکتی در موش های 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 در شاخصهای فعالیت حرکتی (حرکات آرام و سریع، حرکات کلیشه ای آرام و سریع و حرکات rearing آرام و سریع) اختلاف معنی دار وجود ندارد. می توان نتیجه گرفت که تستوسترون تاثیری در فعالیت حرکتی موش های نر ندارد (نمودارهای A,B,C,D,E,F).



و استرادیول+پروژسترون با استفاده از آزمون های آماری نشان داد که در شاخص تعداد حرکات سریع بین گروه دریافت کننده روغن کنجد و استرادیول بنزوات اختلاف معنی دار وجود دارد ($F(24,3) = 3/009$ ($P < 0/05$)) (نمودار B). و نیز در شاخص تعداد Rearing سریع بین گروه دریافت کننده روغن کنجد با گروه دریافت کننده استرادیول بنزوات و بین گروه دریافت کننده استرادیول با گروه دریافت کننده توام، استرادیول + پروژسترون اختلاف معنی دار است ($F(24,3) = 3/077$ ($P < 0/05$)) (نمودار F).

بنابراین می توان نتیجه گرفت که استرادیول بنزوات فعالیت حرکتی را در تست میدان باز در موش های فاقد غدد جنسی افزایش می دهد در صورتیکه پروژسترون و تزریق توام استرادیول و پروژسترون تاثیری در فعالیت حرکتی موش های ماده اوارکتومی ندارد. ۴- بررسی اثر تجویز استرادیول، پروژسترون و تزریق توام استرادیول + پروژسترون در حضور و غیاب عصاره هیدروالکلی بابونه بر میزان شاخص های فعالیت حرکتی موش های ماده فاقد غدد جنسی در تست میدان باز.

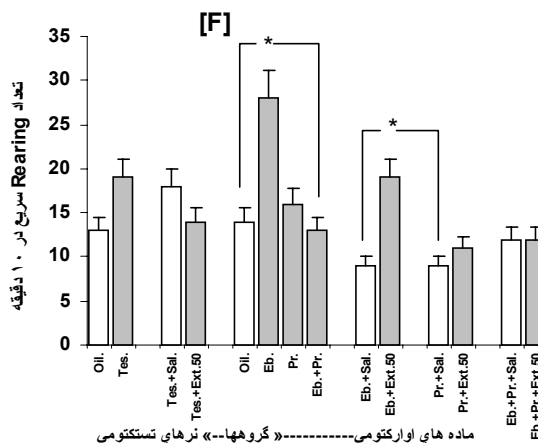
مقایسه شاخص های فعالیت حرکتی بین گروههای شاهد و آزمایش دریافت کننده هورمون های تخمدانی و عصاره بابونه با استفاده از آزمون های آماری نشان داد که استرادیول بنزوات توام با عصاره بابونه شاخص حرکتی تعداد حرکات سریع را در مقایسه با گروه شاهد و گروه دریافت کننده پروژسترون+عصاره بابونه به شکل معنی داری افزایش می دهد.

($F(36,5) = 2/862$ ($P < 0/05$)) (نمودار B). ضمن اینکه استرادیول بنزوات توام با عصاره بابونه باعث افزایش معنی دار در تعداد Rearing سریع در مقایسه با گروه شاهد و گروه دریافت کننده پروژسترون+سالیین می شود ($F(36,5) = 2/607$ ($P < 0/05$)) (نمودار F). در سایر گروهها تفاوت معنی دار دیده نمی شود.

نتیجه کلی اینکه فقط استرادیول در حضور عصاره بابونه فعالیت حرکتی را در موش های ماده افزایش می دهد.

بحث:

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تزریق تستوسترون تاثیری در شاخص های فعالیت حرکتی موش های نر فاقد غدد جنسی ندارد. در حالیکه تزریق توام تستوسترون



نمودار های A, B, C, D, E, F: مقایسه شاخص های فعالیت حرکتی تعداد حرکات آرام [A]، تعداد حرکات سریع [B]، تعداد حرکات کلیشه ای آرام [C]، تعداد Rearing آرام [E] و تعداد Rearing سریع [F] بین گروههای نر و ماده فاقد غدد جنسی (شاهد و آزمایش) دریافت کننده تنها و توام سالیین (Sal.)، روغن کنجد (Oil.)، عصاره بابونه دوز ۵۰ (Ext.50)، هورمون تستوسترون (Tes.)، استرادیول بنزوات (Eb.) و پروژسترون (Pr.) در تست میدان باز. N=7 ($P < 0.05$)=* **=($P < 0.01$) ***=($P < 0.001$) (Mean+SEM)

۲- مقایسه اثر توام تستوسترون و عصاره بابونه بر میزان شاخص های فعالیت حرکتی در موش های نر فاقد غدد جنسی.

مقایسه شاخص های حرکتی بین گروه دریافت کننده توام تستوسترون و عصاره بابونه (۵۰ mg/kg) با گروه دریافت کننده توام تستوسترون و سالیین در آزمون t نشان داد که بین دو گروه در شاخص های حرکتی تعداد حرکت آرام ($P < 0/05$)، تعداد حرکت سریع ($P < 0/01$)، تعداد حرکات کلیشه ای آرام ($P < 0/01$) و تعداد Rearing آرام ($P < 0/01$) تفاوت معنی دار وجود دارد. نتیجه اینکه تجویز توام عصاره بابونه و تستوسترون فعالیت حرکتی را در موش های نر کاهش می دهد و علت این کاهش عمدتاً عصاره بابونه می باشد (نمودارهای A, B, C, D, E, F).

۳- مقایسه اثر استرادیول بنزوات، پروژسترون و توام استرادیول و پروژسترون بر میزان شاخص های فعالیت حرکتی در موش های ماده فاقد غدد جنسی در تست میدان باز

مقایسه شاخص های فعالیت حرکتی بین گروههای دریافت کننده روغن کنجد، استرادیول بنزوات، پروژسترون

اثری بین هورمون تستوسترون و عصاره بابونه در فعالیت حرکتی وجود ندارد و اثرات عصاره بابونه در کاهش فعالیت حرکتی از طریق سیستم های نوروترانسمیتری دیگر میانجی گری می شود که در مطالعات آینده باید مورد توجه قرار گیرد.

در ضمن نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق استرادیول بنزوات به موش های ماده فاقد غدد جنسی شاخص های فعالیت حرکتی را افزایش می دهد در صورتیکه تزریق پروژسترون و همچنین تجویز توام استرادیول و پروژسترون این اثر را ندارد. مؤید نتیجه این مطالعه مطالعه ای است که توسط استیسی (Stacy) و همکارانش صورت گرفته است. آنها نشان دادند که سطوح فعالیت حرکتی در موش های اوارکتومی که با استرادیول درمان شدند بیشتر از ماده های درمان نشده با استرادیول است (۲۸). مطالعات متعدد در زمینه رفتاری و سلولی و مولکولی تایید کننده نقش بارز استروژن در میانجی گری رفتارهای حرکتی است که نتایج ما را نیز مورد تایید قرار می دهد. در رابطه با بررسی مکانیسم عمل هورمونهای جنسی مطالعاتی صورت گرفته است مثلاً میشل و همکارانش گزارش داده اند که اوارکتومی باعث کاهش معنی دار فعالیت حرکتی، کاهش ترشح دوپامین، بلوکه شدن تحریک آفتمین و آپومورفین در القاء رفتارهای حرکتی می شود (۳). در مطالعه دیگر اگوا (Ogwa) و همکارانش دریافتند که استروژن در موش های ماده فعالیت حرکتی را از طریق گیرنده های استروژنی α افزایش می دهد و در ادامه ثابت کردند که درمان موشهای اوارکتومی با استرادیول هم فعالیت حرکتی در مدل چرخ گردان و هم میدان باز را افزایش می دهد (۲۹،۳۰) و نیز مشاهده شده که سطح فعالیت در موش های ماده در روز استروس که میزان استرادیول پلازما بالاست در مقایسه با سایر روزها بیشتر است (۳۱). همچنین مشخص شده که بین سطوح فعالیت حرکتی، تغییر ترشح دوپامین، سیکل استروس و سطوح استرادیول و پروژسترون پلازما ارتباط مستقیم وجود دارد (۳۲،۳۳). همچنین گزارشاتی وجود دارد که نشان می دهد تجویز استرادیول منجر به افزایش وابسته به دوز فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین استریاتال می شود (۳۳). مطالعات اخیر نشان داده که استرادیول از طریق درگیری با گیرنده های غیر کلاسیک (غشایی) با اثرات غیر ژنومی سریع فعالیت

عصاره بابونه باعث کاهش معنی دار شاخص های فعالیت حرکتی می شود. در ارتباط با اثرات هورمون تستوسترون بر فعالیت حرکتی و موافق با نتایج ما جرمی و مارتینز (Jeremy & Martinez) طی دو تحقیق جداگانه نشان دادند که تزریق تستوسترون در یک محدوده دوزی وسیع اثر مستقیمی روی فعالیت حرکتی موش های فاقد غدد جنسی در تست میدان باز و ماز بعلاوه مرتفع ندارد (۱۱،۲۵). همچنین موافق با این نتیجه شواهد دیگری وجود دارد که نشان داده شده تزریق مرکزی تستوسترون به داخل آکومبسنس و ناحیه پری اپتیک در موش های نر سالم و فاقد غدد جنسی نیز تاثیری بر فعالیت حرکتی ندارد (۲۵). ضمن اینکه پژوهش قبلی ما (۷) و نیز میشل (Michelle) و همکارانش مبنی بر عدم تاثیر تستکتومی در فعالیت حرکتی موش های نر می تواند تائید دیگری بر یافته های حاضر باشد (۳) و این در حالیست که برخی محققین گزارش نمودند که موش های صحرایی درمان شده با تستوسترون سطوح فعالیت بالاتری را نسبت به نرهای اخته شده نشان می دهند و در تائید این گزارش عنوان شده که در این موش ها بین میزان تستوسترون پلازما و میزان فعالیت حرکتی ارتباط مستقیم و معنی دار وجود دارد (۲۷). به نظر می رسد این اختلاف نتایج احتمالاً می تواند ناشی از دوز دارو و یا نژاد موش ها باشد. جهت اثبات این مطلب نیاز به آزمایشات گسترده تری می باشد.

در ارتباط با اثر عصاره گل بابونه بر فعالیت حرکتی گزارشات بسیار محدودی وجود دارد. برای مثال آلون و زانولی (Avallone & Zanolli) طی دو مطالعه گزارش دادند که تزریق داخل صفاقی آپی ژنین و کریزین دو فلانوئید جدا شده از عصاره متانولی گل بابونه پارامترهای Rearing و کل مسافت پیموده شده را در موش های نر سالم بطور معنی داری کاهش می دهد. در همین راستا به منظور روشن شدن مکانیسم کاهش حرکت، تزریق فلومازنیل و پیکروتوکسین (آنتاگونیست گیرنده گابا) پیش از درمان موش ها با آپی ژنین و کریزین نتوانست این اثر را بلوکه کند (۱۵،۱۸). اگر چه مشخص شده عصاره بابونه و تستوسترون از طریق سیستم گابا اضطراب را کاهش و اثرات سینرژیک اعمال می کنند (۱۷) ولی در مورد پدیده فعالیت حرکتی این حالت دیده نمی شود لذا با توجه به شواهد موجود به نظر می رسد که هیچ تداخل

مطالعه جداگانه مینگ هیو (Ming Huo) و وانیا (Vanya) نشان دادند که کوکائین، فعالیت حرکتی را در موش های ماده افزایش می دهد و در ادامه دریافتند که استروژن حساسیت به کوکائین را در موش های اوارکتومی بالا برده و اثرات آنرا در افزایش حرکات چرخشی بطور معنی داری تحت تاثیر قرار می دهد (۴،۱۴).

تزریق توام هورمونهای تخمدانی و عصاره بابونه همچنین نشان داد که استرادیول در حضور عصاره بابونه شاخص های فعالیت حرکتی را در موش های اوارکتومی بطور معنی داری افزایش می دهد. در صورتیکه تجویز توام پروژسترون و عصاره بابونه و توام استرادیول، پروژسترون، و عصاره بابونه تاثیری در شاخص های فعالیت حرکتی ندارد. در مطالعه قبلی نشان داده شد که عصاره بابونه در فقدان تخمدانها شاخص های فعالیت حرکتی را به شدت افزایش می دهد (۷). با توجه به اثرات مشابه استرادیول و عصاره بابونه در افزایش فعالیت حرکتی به نظر می رسد این دو از طریق سیستم مشابه فعالیت حرکتی را در موش های ماده افزایش و اثر همدیگر را تقویت می کنند. مطالعات فارماکولوژیکی متعدد نشان داده که عصاره بابونه حاوی فلاونوئید های آپی ژنین و کریزین است که دارای اثرات فیتواستروژنیک هستند که در دوزهای بالا به عنوان 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 اعمال می کنند (۳۶-۳۸)، گرچه این اثر بسته به جنسیت و حالات گنادی حیوان می تواند متفاوت باشد (۳۹). طی یک مطالعه تاکاهارا (Takahara) و همکارانش نشان دادند که آپی ژنین زمان بی حرکتی را در موش ها در تست شنای اجباری (FST) (Forced Swimming Test) به شکل معنی داری کاهش می دهد بطوریکه تجویز توام آن با هالوپریدول (آنتاگونیست گیرنده های دوپامینی) این اثر رفتاری را متوقف می کند (۴۰). ضمن اینکه لورنزو (Lorenzo) و همکارانش گزارش دادند که آپی ژنین فعالیت مونوآمین اکسیداز، آنزیم عمده در کاتابولیت مونوآمینها را مهار می کند (۴۰).

نتیجه نهائی:

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 تفاوت های جنسی در سطح مغز و سطوح

حرکتی را میانجی گری می کند. گزارش شده که تزریق استرادیول به داخل استریاتوم به سرعت باعث رفتارهای چرخشی می شود و نمایش رفتارهای حرکتی را افزایش می دهد (۱،۳۴). موافق با نتایج ما 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 (۳۵). در مقابل گزارشاتمی وجود دارد که نشان می دهند پروژسترون و متابولیت های آن با تعدیل و تقویت القاء گیرنده های گابا باعث مهار عصبی و اعمال اثرات ضد اضطرابی و کاهش فعالیت حرکتی می شود (۲۱،۲۹). در بررسی دیگر مشخص شد که درمان مزمن موش های ماده فاقد تخمدان برای ۱۴ روز متوالی همان اثرات استرادیول را بر روی دوپامین و رفتارهای حرکتی وابسته به آن را اعمال می کند. بر این اساس عنوان شده که 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 فعالسازی گیرنده های پروژسترونی داخل سلولی در این سلولها میانجی گری شود (۳۳). گرچه احتمال تعدیل رفتارهای حرکتی بواسطه اثرات هورمونهای جنسی بر سیستم های نوروترانسمیتری دیگر نیز وجود دارد (۳۶،۳۷) 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 به نظر می رسد بین پروژسترون و استرادیول در دوزهای فارماکولوژیک تداخل اثر وجود دارد.

در مطالعات مشابه از تداخل اثر هورمون های جنسی با ترکیبات دارویی دیگر، مارتینز (Martinez) و همکارانش نشان دادند که تزریق هورمون تستوسترون اثر کوکائین را در افزایش فعالیت حرکتی تقویت می کند (۲۵). ضمن اینکه مارگارت (Margaret) و همکارانش اثرات تقویتی استرادیول و پاسخ دهی متفاوت موش های نر و ماده به آمفتامین را در حضور و فقدان هورمون های جنسی در فعالیت حرکتی گزارش کردند (۲) و این در حالیست که میشل و همکارانش نقش جنسیت، گنادکتومی و هورمون های جنسی را در تقویت و تضعیف فعالیت حرکتی القاء شده بوسیله آمفتامین و آپومورفین نشان دادند (۳). در دو

18:347-358

۷. راعی حسن، کسمتی مهناز، زادکرمی محمدرضا. اثر عصاره گل بابونه بر فعالیت حرکتی موشهای سوری نر و ماده بالغ در حضور و غیاب غدد جنسی. خلاصه مقالات هفدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران، ۱۳۸۴: ۱۱۰.

8. Dennis BI, Elka MS, Emilie FR. Estrogen receptor alpha influences socially motivated behaviors. *Horm Behav* 2002; 42:484-491.
9. Morgan MA, Pfaff DW. Estrogens effects on activity and fear in two mouse strains. *Behav Brain Res* 2002;132: 85-93.
10. Morgan MA, Pfaff DW. Effects of estrogen on activity and fear – related behaviors in mice; *Horm Behav* 2001; 40:472-482.
11. Aikey JL, Nyby JG, Anmuth DM, James PJ. Testosterone rapidly reduces anxiety in male house mice (*Mus musculus*). *Horm Behav* 2002; 42(4): 448-460.
12. Galeeva A, Pentti Tuohimaa. Analysis of mouse plus-maze behavior modulated by ovarian steroids; *Behav Brain Res* 2001; 119:41-47.
13. Ogawa Sanoko, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW. Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Neurobiology* 1997; 94(4): 1476-1781.
14. Quinones-Jenab V, Perrotti Linda I, Mc Mongle Joseph, Ann Ho, Kreek Mary Jeanne. Ovarion hormone replacement affects cocaine-induced behaviors in ovariectomized female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;67(3): 417-422.
15. Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia* 2000; 71:117-123.

۱۶. برفی نژاد ندا، کسمتی مهناز، زاد کرمی محمد رضا. 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، ۱۳۸۳: ۶۱.

۱۷. کسمتی مهناز، پورمه‌دی راد گلی، زاد کرمی

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 تاثیر قرار دادن سیستم دوپامینرژیک فعالیت حرکتی را در موش های ماده افزایش و اثرات استرادیول را تقویت می کند. ضمن اینکه به نظر می رسد عصاره بابونه در حضور پروژسترون و توام با استرادیول و پروژسترون در دوزهای فارماکولوژیک تداخل اثر دارد. بنابراین جهت روشن شدن بیشتر موضوع پیشنهاد می شود اثرات عصاره گل بابونه به همراه آنتاگونیست گیرنده های استروژنی و سیستم دوپامینرژیک و گابا آرژیک در موش های نر و ماده بررسی و مورد مقایسه قرار گیرد.

سپاسگزاری :

بدینوسیله از مدیر محترم گروه بیولوژی جناب آقای دکتر فروغمند و همچنین مدیر محترم گروه شیمی سرکار خانم دکتر پور رضا که در طول اجرای این تحقیق در نهایت صمیمیت همکاری نمودند کمال تشکر را دارم.

منابع :

1. McEwen Bruce S, Stephen E. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20(3): 279-307.
2. Forgie Margaret L, Stewart J. Sex differences in amphetamin-induced locomotor activity in adult rats: Role of testosterone exposure in the neonatal period. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 46(3): 637-645.
3. Michelle MS, William WB. Gonadectomy and sex differences in the behavioral responses to amphetamine and apomorphoin of rats. *Pharmacology Biochem Behav* 1981;14(1): 17-21.
4. Ming Hu, Jill BB. Effects of sex and estrogen on behavior sensitization to cocaine in rats. *J Neuroscience* 2003; 23(2):693-699.
5. Sawada H, Shimohama S. Estrogens and parkinson disease: novel approach for neuroprotection. *Endocrine* 2003 ; 21(1): 77-80.
6. Pattie SG, James WS. Neuroprotective effect of estrogen: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neuroscience* 2000 ;

- hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25:259-276.
28. Stacy L, Sell, Joanne M. Influence of ovarian hormones and estrous cycle on the behavioral response to cocaine in female rats. *Pharmacology* 2000; 293(3):879-886.
 29. Ogawa Sanoko, Lubahn Dennis B, Korach Kenneth S, Pfaff Donald W. Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Neurobiology* 1997;94(4):1476-1781.
 30. Ogawa S, Eng V, Taylor J, Lubahn Dennis B, Korach Kenneth S, Pfaff Donald W. Roles of estrogen receptor alpha gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinol* 1998;139(12):5070-5081.
 31. Austin Mark C, Kalivas Peter W. The effect of cholenergic stimulation in the nuclues accumbense on locomotor. *Behav Brain Res* 1988; 441(1-2): 209-214.
 32. Matthews Gary G. *Neurobiology, Molecules, Cells and Systems*. Philadelphia: Blackwell , 1998; 234-258.
 33. Aliman Lisa M. Is there a conection between estrogen and Parkinsons disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2002;8:289-295.
 34. Fitch RH, Denenberg VH. A role for ovarin hormones in sexual differrentiation of the brain. *Behav Brain Sci* 1999; 11:933-942.
 35. Fraile IG, McEwen BS, Pfaff DW. Comparative effects of progesterone and alphaxalone on aggressive, reproductive and locomotor behavior; *Pharmacology Biochem Behav* 1988; 30(3):729-735.
 36. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B. Interaction of estrogen chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998;139:4256-4263.
 37. Svante W, Nilsson Goran E, Spruijt Berry M, Urban H. Spontaneous locomotor activity in arctic charr measured by a computerized imaging technique: role of brain serotonergic activity. *J Exp Biol* 1993; 179: 213-232.
 38. Brrinhot V, Hossaini A, Svendsen GW, Brouwer C, Nielsen E. Estrogenic activity of flavonoids in mice. The impor-
- محمد رضا. 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، ۱۳۸۳: ۲۵۴.
18. Avallone R, Zanolli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria Chamomilla*. *Biochem Pharmacol* 2000; 55:1387-1394.
 ۱۹. صمصام شریعت سید هادی. عصاره گیری و استخراج مواد موثر گیاهان داروئی و روش شناسائی و ارزشیابی آنها. ج ۱. تهران: قلم، ۱۳۷۱: ۱۹-۱۳.
 ۲۰. درزی م، حاج سید هادی س. آشنایی با گیاه دارویی بابونه. نشریه زیتون. شماره ۱۴۹، ۱۳۸۰: ۶۲-۶۰.
 21. Martinez-Mota L, Contreras Carlos M, Saavedra M. Progesterone reduces immobility in rats forced swim. *Arch Med Res* 1999; 30:296-289.
 22. Marcziński C, Pirot-sinal T S. Sex differences in spontaneous locomotor activity and rotational behavior in Meadow Voles. *Physiol Behav* 1998; 65(2): 387-391.
 23. Ogawa Sanoko, Johnny Chan, Keneth S. Estrogen increases locomotor activity in mice through estrogen receptor alpha: Specificity for the type of activity. *Endocrinology* 2003;144(1): 230-239.
 24. Tou Jenet CL, Wade Charles E. Determinations affecting physical activity levels in animal models; *Expri-mantal Biol Med* 2002; 227: 587-600.
 25. Martinez-Sanchis S, Aragon CMG, Salvador A. Cocaine-induced locomotor activity is enhanced by exogenous testosterone. *Physiol Behav* 2002; 76(4-5): 605-609.
 26. Steward Oswald. *Functional Neuroscience*. New York: Springer, 2000;239-304.
 27. Perrot-Sinal T, Klaus-Peter O, Martin Kavaliers. Influence of a natural stressor (predator odor) on locomotor activity in the meadow vole (*Microtuse Pennsylvanicus*) : modulation by sex, reproductive condition and gonadal

- tance of receptor distribution, metabolism and bioavailability. *Food Chem. Toxicol* 2000; 38:555-564.
39. Edwin D, Lephart A, Timoty W, West K, Scott Weber. Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24:5-16
40. Nakazawa T, Yasuda T, Ueda J, Oh-sawa K. Antidepressant-like effects of apigenin and 2,4,5-trimethoxycinnamic acid from *Perilla Frutescens* in the forced swimming test; *Biol Pharmacol Bull* 2003;26(4):474-480.