

# بررسی اثر تزریق درون بطنی مغزی (I.C.V) عصاره اتانولی برگ گیاه زالزالک (*Crataegus melanocarpa*) در بروز رفتار ترس در *Rat* نر بالغ

غلامحسن واعظی<sup>۱\*</sup>، کیوان کرامتی<sup>۱</sup>، پریسا دارابی<sup>۲</sup>

۱- گروه ریست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دامغان- ایران.

۲- دانش‌آموزانه کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دامغان- ایران.

\* نویسنده مسئول: gn-vaezi@yahoo.com

## Effect of Intracerebroventricular Injection of *Crataegus melanocarpa* Ethanolic Extract on fear Behavior in adult Mal Rat.

Vaezi, Gh.H.<sup>1\*</sup>, Kcramati, K.<sup>1</sup>, Darabi, P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology Sciences, Islamic Azad University Damghan branch, Damghan-Iran

<sup>2</sup>Graduated of M.Sc of animal physiology, Islamic Azad University Damghan branch, Damghan-Iran.

### Abstract

Fear is biologic response that protects animal from acute danger. Fear and anxiety is important matter in psychological science. Different mechanism and drug were introduced for their control and therapy. Herbal drugs have mild effects on fear and more sedative than chemical drugs. In this research the effect of intracerebroventricular (I. C. V) microinjection of *Crataegus melanocarpa* on fear were studied. Animals were divided into 3 groups: saline, Pentylentetrazole (PTZ) 20mg/kg as positive control (i.p) and three groups that received 500, 1000, 2000, 4000, 8000  $\mu\text{g}/\text{rat}$  alcoholic extraction of *C.melanocarpa* (ICV) respectively. A cannul was placed in to lateral ventricle by Stercotaxic apparatus. After recovery period, Elevate plus maze were used for evaluation of the fear. Percent open arm entries (%OAL) and Percent of open arm time (%OAT) was evaluated. Our result showed that 2000, 4000, 8000  $\mu\text{g}/\text{rat}$  doses increased %OAF and %OAT significantly ( $P < 0.05$ ).

We concluded that alcoholic extraction of *C.melanocarpa* effective drug in fear reduction. It probably acts on GABAergic system and cAMP levels. By this mechanism decreased fear. *Vet. J. of Islamic. Azad. Univ., Garmsar Branch. 4, 2:81-87, 2008.*

**Keywords:** *Crataegus melanocarpa*, fear, plus-maze, I.C.V, ethanolic extract, Rat.

## چکیده

ترس، حالت عاطفی بسیار پیچیده و نیرومندی است که با بسیاری از علائم اضطراب از جمله ضربان قلب و نبض، التهابات معدی، عدم تمرکز، اندیشه، سرگیجه، سردرد و انقباض عضلانی شدید همراه است. ترس نوعی بیماری تلقی می‌شود. و پاسخ روانی فیزیولوژیکی به یک خطر حاد است و شامل واکنش‌های اتونومیک، نورواندوکرینی و رفتاری می‌باشد.

این پژوهش به منظور بررسی اثر تزریق درون بطنی - مغزی عصاره اتانولی برگ گیاه زالزالک در بروز رفتار ترس در رت نر بالغ صورت گرفته است. در تحقیق حاضر حیوانات با مقادیر  $500, 1000, 2000, 4000, 8000 \mu\text{g}/\text{rat}$  از عصاره برگ گیاه زالزالک به روش I.C.V تیمار شدند و رفتار ترس در گروه‌های تجربی با استفاده از *plus maze* - *Elevated* بررسی و نسبت به گروه شاهد (سالین) و گروه کنترل مثبت (PTZ) مقایسه گردید. نتایج حاکی از آن بود که زمان اقامت و دفعات ورود به بازوی باز حیوانات دریافت کننده دوزهای  $2000, 4000, 8000 \mu\text{g}/\text{rat}$  اختلاف معنی داری را نسبت به گروه شاهد نشان دادند. حیوانات دریافت کننده دوزهای  $1000 \mu\text{g}/\text{rat}$   $50\%$  افزایش در زمان اقامت و دفعات ورود به بازوی باز را نشان دادند ولی نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی دار نبود ( $P < 0.05$ ). همچنین تمام گروه‌های تجربی در زمان اقامت و دفعات ورود به بازوی باز اختلاف معنی داری را نسبت به گروه کنترل مثبت نشان دادند. محله دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار، ۱۳۸۷. دوره ۴.

شماره ۲، ۸۷-۸۱.

واژگان کلیدی: عصاره اتانولی زالزالک، ترس، *plus-maze*، رت، I.C.V.

بیولوژیکی برخوردار بوده، لذا در بدن انباشته نشده و عوارض جانبی کمی دارد و از آن لحاظ برتری قابل ملاحظه‌ای نسبت به داروهای شیمیایی دارند. دو علت فوق یعنی شیوع و اهمیت ترس و اضطراب و همچنین عوارض کمتر گیاهان دارویی و از طرفی اثرات

## مقدمه

جایگاه طب سنتی و گیاهان دارویی در درمان بیماری‌ها بر کسی پوشیده نیست، به علت اینکه مواد موثره موجود در داروهای گیاهی به دلیل همراه بودن آنها با مواد دیگر از یک حالت تعادل



و پروآنتوسیانیدین دارای اثرات کرونوتروپ منفی و اینوتروپ مثبت وابسته به cAMP هستند (۶). همچنین مشخص شده است که عصاره زالزالک باعث مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) می‌شوند.

### مواد و روش کار

**حیوانات:** حیوانات مورد استفاده در این پژوهش موش‌های Rat نر نژاد Wistar با میانگین وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم بودند که از انیستیتو سرم سازی رازی کرج تهیه شدند. حیوانات با رعایت توصیه‌های ضروری مربوط به نگهداری آنها به مکان آزمایشگاه منتقل شدند. موش‌ها در گروه‌های ۴-۳ تایی در قفس‌های مخصوص، نگهداری می‌شدند. محل نگهداری حیوانات دارای دوره ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۲-۱۸ درجه سانتیگراد بدون آلودگی صوتی بوده و تغذیه حیوانات در این دوره توسط پلت (Plette) خریداری شده از شرکت خوراک دام پارس، انجام گرفت. دسترسی حیوانات به آب و غذا در مدت پرورش به صورت آزاد بود.

#### روش‌های اجرایی:

۱- تهیه عصاره الکلی گیاه زالزالک: برگ‌های تازه گیاه زالزالک پس از جمع‌آوری در محیط سایه خشک شده و پس از خورد شدن، گیاه به مدت ۲۲ ساعت در اتانول ۸۰٪ قرار داده شد و در این مدت هر ۱۲ ساعت یکبار آنرا تکان داده، سپس با استفاده از قیف بوختر و دستگاه روتاری حذف حلال صورت گرفت. عصاره الکلی بدست آمده، پس از تعیین درصد رطوبت میزان ماده موثر زالزالک در دوزهای مشخص مورد استفاده قرار گرفت.

۲- روش جراحی: برای بیهوشی موش‌های واقع در محدوده وزنی  $220 \pm 180$  گرم از مخلوطی از کتامین و گزایلزین براساس وزن حیوان بصورت داخل صفاقی (I.P) تزریق گردید. پس از بیهوشی کامل حیوان در دستگاه استریوتاکس فیکس شده و پوست روی جمجمه از ناحیه بین دو چشم تا انتهای استخوان پس سری شکاف داده می‌شد. پس از تعیین نقاط برگما و لامبدا با استفاده از اطلس پاکسینوس - واتسون مختصات  $AP: -0.8mm$ ،  $ML: +1.6mm$  از برگما را محاسبه نموده و در ناحیه بطنی مشخص شده کانول راهنما به طول  $3/4mm$  (تهیه شده از سر سوزن شماره ۲۱) قرار داده می‌شد و بعد از ضد عفونی ناحیه مربوطه اطراف آن توسط آکريل و منومر دندانپزشکی پوشانده می‌شد تا کانول بطور محکم و ثابت نگه داشته شود. برای جلوگیری

و فواید فراوان گیاه زالزالک باعث شد تا چنین تحقیقی صورت گیرد.

زالزالک یکی از گیاهان دارویی در جهان است. سابقه استفاده زالزالک برای درمان بیماری‌های قرون وسطی برمی‌گردد و از همان زمان به عنوان یکی از داروهای گیاهی عالی برای درمان بیماری‌های قلب و عروق در اروپا استفاده می‌شد. زالزالک از جمله گیاهان بومی ایران بوده که با نام‌های (سرخ ولیک، ولیک، شال ولیک، سرالا، گوژزده، و...) گونه‌ای از درختان زالزالک و حشی یا جنگلی است که میوه‌های آن به رنگ سیاه تا سرخ‌رنگ و دارای یک دانه است و در دامنه کوه‌ها و اراضی جنگلی آفتابی در سرتاسر جهان می‌روید. گل‌های این گیاه در ماه فروردین شکوفه می‌دهد اما به رغم اینکه زالزالک جزو تیره گیاهان طبی مانند انواع رز است لیکن گل‌های این گیاه معطر نیست. گل‌های آن در بوته‌های کوچک رشد می‌کنند و به رنگ سفید، قرمز یا صورتی هستند (۲۵). دانه‌های کوچک این گیاه که به آنها زالزالک گفته می‌شود پس از شکوفایی گل‌ها رشد می‌کنند.

زالزالک در دره بندی جزء قلمرو: یوکاریوت، سلسله: گیاهان، زیر سلسله: *Viridae plantae*، شاخه: *Magnoliophyta*، زیر شاخه: *Euphyllophytina*، رده: *Magnoliopsida*، زیر رده: *Rosidae*، راسته: *Rosales*، خانواده: *Rosaceae*، زیر خانواده: *Pyroideae*، گونه: *Crataegae*، جنس: *Crataegus*، نام لینه‌ای: *Hawthorn*، لقب ویژه: *Pentagyna*، نام گیاهی: *Crataegus melanocarpa (pentagyna)* تقسیم بندی می‌شود.

زالزالک بصورت درختچه‌های انبوه یا درختان کوچک و بزرگ رشد می‌کند و در نواحی آب و هوایی معتدل شمال آفریقا، غرب آسیا، اروپا و شمال آمریکا رشد می‌کند. این گیاه با یک دامنه وسیع شرایط آب و هوایی سازش دارد اعضای مختلف گیاه دارای خواص متفاوتی می‌باشند.

از جمله مکانیسم‌های درگیر مهار آنزیم فسفودی استراز تیپ ۴، cAMP می‌باشد (۴). پوست این گیاهان دارای مواد موثر و تلخی به نام‌های *Crategine*، *Oxycanthine* می‌باشد که هر دو ماده دارای اثرات تب بر هستند. مهم‌ترین مواد موجود در گیاه زالزالک فلاونوئیدها و آنتوسیانیدین‌ها می‌باشند که به صورت فراورده‌های دارویی به نام‌های (کراتاگوس) وجود دارد و برای درمان بیماری‌های (قلبی-عروقی) استفاده می‌شود. در تحقیقات بعمل آمده مشخص شد که ترکیبات فلاونوئیدی



از مسدود شدن مجرای کانول از سیم فلزی ضد زنگ استفاده شد. پس از عمل جراحی حیوانات به مدت پنج روز دوره ریکاوری را طی کرده و سپس تزریق عصاره در دوزهای مشخص توسط کانول تزریق (سرسوزن شماره ۲۷ دندانپزشکی) و یک رابط پلی اتیلنی که به سرنگ هامیلتون متصل شده بود انجام شد.

از مسدود شدن مجرای کانول از سیم فلزی ضد زنگ استفاده شد. پس از عمل جراحی حیوانات به مدت پنج روز دوره ریکاوری را طی کرده و سپس تزریق عصاره در دوزهای مشخص توسط کانول تزریق (سرسوزن شماره ۲۷ دندانپزشکی) و یک رابط پلی اتیلنی که به سرنگ هامیلتون متصل شده بود انجام شد.

**گروه‌های مورد آزمایش:** در این پژوهش حیوانات به سه گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

**گروه اول:** گروه کنترل (سالمین): این گروه شامل ۸ سر رت می باشد که ۱ میکرو لیتر سالمین را به صورت I.C.V دریافت کردند.

**گروه دوم:** گروه تجربی: به حیوانات این گروه‌ها دوزهای  $500, 1000, 2000, 4000, 8000 \mu\text{g/Rat}$  از عصاره زالزالک به صورت I.C.V تزریق شد ( $n=8$ ).

**گروه سوم:** گروه کنترل مثبت (PTZ): این گروه شامل ۸ سر رت می باشد که ماده پنتیلین تترازول (PTZ) را به صورت درون صفاقی (I.P) و ۱ml سالمین را به صورت I.C.V دریافت نمودند.

**تست رفتاری:** برای سنجش ترس، دستگاه plus - maze Elevated مورد استفاده قرار گرفت. این ماز معمولاً برای تشخیص رفتارهای شبه اضطرابی در رت‌های آزمایشگاهی به کار می‌رود. این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل + که شامل دو بازوی باز و دو بازوی بسته است. ابعاد بازوی باز بسته ۱۰×۵ cm بوده و دو طرف و انتهای بازوی بسته دیواره‌ای به بلندی ۴۰cm داشته و برای جلوگیری از افتادن موش صحرایی در دو طرف و انتهای بازوی باز لبه‌ای به ارتفاع ۱cm از جنس شیشه نصب گردیده است. چهار بازو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰cm منتهی می‌شوند و ماز توسط پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰cm از سطح زمین قرار می‌گیرد.

بعد از تزریق عصاره هر موش بعد از پنج دقیقه در محدوده مرکزی دستگاه رو به بازوی بسته قرار می‌گرفت. به مدت پنج دقیقه به حیوان اجازه داده می‌شد که آزادانه در بخش‌های مختلف دستگاه حرکت کند. پارامترهای زیر به روش مشاهده توسط کرنومتر اندازه گیری شد.

- تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز می‌شود.
- تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی بسته می‌شود.
- مدت زمانی که حیوان در بازوی باز می‌ماند.
- مدت زمانی که حیوان در بازوی بسته می‌ماند.

**بافت شناسی:** پس از دوره اتمام آزمایش‌ها یک میکرو لیتر بلود و متیلین به داخل کانول تزریق می‌شد. سپس موش‌ها توسط

آنالیز آماری: آزمون آماری مورد استفاده برای این آزمایش نرم افزار spss و آنالیز واریانس یک طرفه One - Way Anova و تست Tukey انجام گردید.

### نتایج

در نمودارهای بدست آمده بر اساس نتایج،  $P < 0.05$  مرز استنتاج آماری اختلاف معنی دار میانگین بین گروه‌های تجربی و کنترل بوده است.

علامت \* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح  $P < 0.05$  برای هر گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل است.

با استفاده از آزمون آماری One - Way - Anova نتایج زیر بدست آمد:

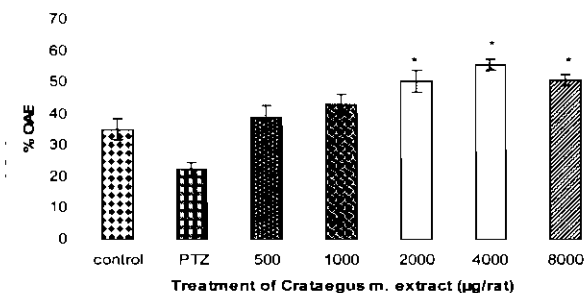
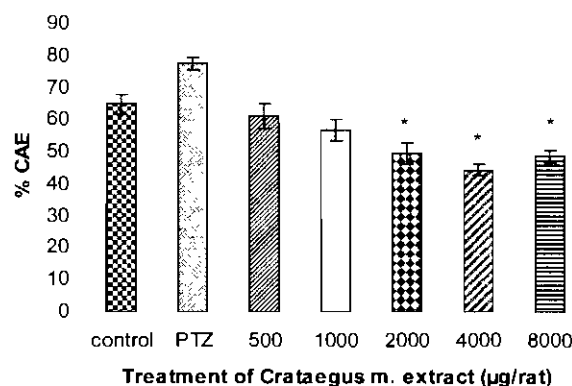
بر اساس نتایج حاصل مشاهده گردید که مقادیر  $(\mu\text{g/rat})$  ۸۰۰۰، ۴۰۰۰، ۲۰۰۰ از عصاره زالزالک به طور معنی داری درصد حضور در بازوی باز (%OAE) را نسبت به گروه کنترل افزایش داد که بیانگر کاهش ترس در پارامتر مورد نظر می‌باشد. این در حالیست که دوزهای  $(\mu\text{g/rat})$  ۵۰۰، ۱۰۰۰ از عصاره نیز باعث افزایش شاخص (%OAE) شد ولی این افزایش به صورت معنی دار نبود ( $n=8$ ) ( $P < 0.05$ ). (نمودار ۱)

در بررسی صورت گرفته میان عصاره زالزالک با گروه کنترل (سالمین) در شاخص (%CAE) درصد حضور در بازوی بسته نتایج نشان داد که دوزهای  $(\mu\text{g/rat})$  ۸۰۰۰، ۴۰۰۰، ۲۰۰۰ توانست به صورت معنی داری حضور در بازوی بسته را کاهش دهد و به این ترتیب باعث کاهش ترس شود ( $n=8$ ) ( $P < 0.05$ ). (نمودار ۲).

در شاخص (%OAT) نیز طبق آزمایش انجام شده در مقایسه گروه کنترل (سالمین) با گروه تجربی مشخص شد که مقادیر  $(\mu\text{g/rat})$  ۸۰۰۰، ۴۰۰۰، ۲۰۰۰ از عصاره الکلی زالزالک به صورت معنی داری مدت زمان حضور در بازوی باز را نسبت به گروه کنترل افزایش داد و به این ترتیب باعث خاصیت کاهندگی ترس عصاره در این شاخص نیز مشخص گردید ( $n=8$ ) ( $P < 0.05$ ). (نمودار ۳).

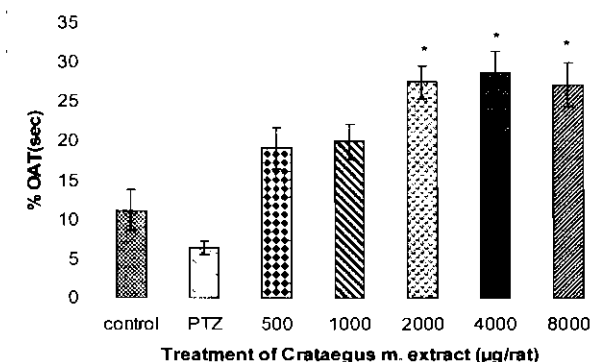
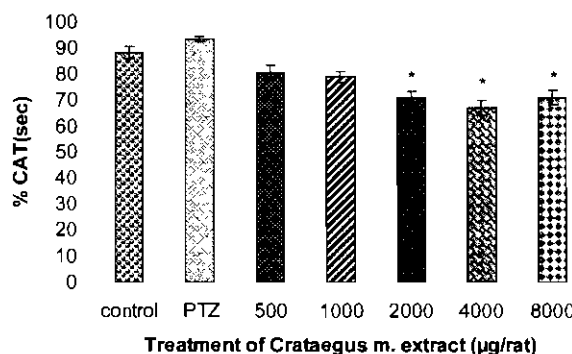
بر اساس نتایج حاصل از مقایسه گروه کنترل (سالمین) با گروه تجربی در شاخص مدت زمان حضور در بازوی بسته (%CAT)





نمودار ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار درصد حضور در بازوی بسته (%CAE) حیوانات گروه تجربی دریافت کننده مقادیر 500,1000,2000,4000,8000 µg/rat از عصاره برگ زالزالک با گروه کنترل مثبت (PTZ) و گروه شاهد (سالین). (n=8) (P<0.05).

نمودار ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار درصد حضور در بازوی باز (%OAE) حیوانات گروه تجربی دریافت کننده مقادیر 500,1000,2000,4000,8000 µg/rat از عصاره برگ زالزالک با گروه کنترل مثبت (PTZ) و گروه شاهد (سالین). (n=8) (P<0.05).



نمودار ۴- مقایسه میانگین و انحراف معیار مدت زمان حضور در بازوی بسته (%CAT) حیوانات گروه تجربی دریافت کننده مقادیر 500,1000,2000,4000,8000 µg/rat از عصاره برگ زالزالک با گروه کنترل مثبت (PTZ) و گروه شاهد (سالین). (n=8) (P<0.05).

نمودار ۳- مقایسه میانگین و انحراف معیار مدت زمان حضور در بازوی باز (%OAT) حیوانات گروه تجربی دریافت کننده مقادیر 500,1000,2000,4000,8000 µg/rat از عصاره برگ زالزالک با گروه کنترل مثبت (PTZ) و گروه شاهد (سالین). (n=8) (P<0.05).

افزایش در زمان اقامت و دفعات ورود به بازوی بازنشان دادند ولی نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی دار نبود (P<0/05). در بررسی بین گروه کنترل در مقایسه با گروه کنترل مثبت (PTZ) نیز تمام پارامترهای فوق دارای اختلاف معنی دار بودند (P<0/01).

با توجه به نتایج بدست آمده می توان نتیجه گرفت که تزریق عصاره در دوزهای (µg/rat) ۲۰۰۰، ۴۰۰۰، ۸۰۰۰ با توجه به نتایج پارامترهای مورد بررسی در رفتار ترس %OAT، %OAE و افزایش این دو پارامتر باعث کاهش ترس حیوان در این تحقیق شدند. همچنین دوزهای (µg/rat) ۵۰۰، ۱۰۰۰ رفتار ترس را در پارامترهای مورد نظر کاهش دادند ولی این کاهش ترس نسبت به گروه کنترل معنی دار نبود.

مشخص شد که دوزهای (µg/rat) ۲۰۰۰، ۴۰۰۰، ۸۰۰۰ از عصاره زالزالک به طور معنی داری باعث کاهش (%CAT) شد که این پارامتر نیز به نوبه خود بیانگر کاهش ترس می باشد (P<0/05) (نمودار ۴).

## بحث

با توجه به نتایج بدست آمده وبا مقایسه نمودارها در پارامترهای مورد نظر می توان استنتاج کرد که تزریق I.C.V عصاره زالزالک در دوزهای (µg/rat) ۲۰۰۰، ۴۰۰۰، ۸۰۰۰ در مقایسه با گروه کنترل در پارامترهای %OAT و %OAE دارای افزایش معنی دار و در پارامترهای %CAE و %CAT دارای کاهش معنی داری بوده اند. همچنین حیوانات دریافت کننده دوزهای (µg/rat) ۵۰۰، ۱۰۰۰



حاصل از گابا به سلول عصبی تشدید و به این ترتیب از بروز رفتار ترس جلوگیری می‌کند (۵).

از آنجائیکه پروستاگلاندین‌ها فرایندهای سلولی را دچار دستخوش تغییر می‌کنند نهایتاً می‌توانند بلوک کانالهای پتاسیمی را در غشاء پس سیناپسی سبب شوند.

فسفودی استراز ۴ (PDE4) آنزیم درگیر در هیدرولیز AMP حلقوی است و یک نقش حیاتی در کنترل غلظت‌های درون سلولی cAMP بازی می‌کند (۲۲).

فلاونوئیدهای موجود در عصاره دارای فعالیت مهارکنندگی فسفودی استرازهای (PDE) تیپ ۴ هستند (۴، ۱۱، ۱۸) و محققین نشان دادند که ارتباط مهم و معنی‌داری بین توانایی کاهش ترس و توانایی مهار فعالیت فسفودی استراز ۴ توسط فلاونوئیدها وجود دارد (۱۲). با توجه به پژوهش انجام شده توسط Jordi et al بر روی مهارکننده‌های عمل پیش سیناپسی را میانجی می‌کند و برگشت منوآمینرژیک را افزایش می‌دهد که نتیجه آن افزایش در تحریک پس سیناپسی است. با بالا رفتن انتقال پیش سیناپسی سیگنال‌ها از قبیل افزایش میزان cAMP درون سلولی و در نتیجه به نظری می‌رسد که یک چنین احتمالی ناشی از توانایی برای عمل بر روی بالا بردن سطح درون سلولی رسپتورهای منوآمین (سروتونین) پیش سیناپسی است (۹، ۲۰).

آنژیوتانسین اخیراً به عنوان یکی از هورمونهای دخیل در ترس و استرس که در پاسخ‌های مختلف تحریک کننده ترس و استرس دخالت دارد شناسایی شده است. رسپتورهای آنژیوتانسین شامل AT1, AT2 در نواحی مغزی مختلف شامل هیپوتالاموس، هیپوکمپ، substantia nigra, caudat nucleus و پوتامن که در پاسخ‌های ترس درگیرند شناسایی شده است. طبق نتایج بدست آمده در زمان ترس و استرس سطح آنژیوتانسین در مغز و پلاسما افزایش می‌یابد (۲۷).

همچنین مشخص شده است که عصاره زالزالک باعث مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) می‌شوند (۲۱). این آنزیم یک دی‌پپتیدیل کربوکسی پپتیداز است که هیستیدیل - لویسن را از آنژیوتانسین جدا می‌کند. از طرفی این آنزیم باعث تبدیل آنژیوتانسین به آنژیوتانسین می‌شود که در صورت مهار آن توسط عصاره می‌توان پیشنهاد داد که در نبود این نوروترانسمیتر پاسخ‌های القاء کننده ترس ایجاد نمی‌شود.

همچنین در آزمایشی نشان دادند که نقص در رسپتور AT2

نتیجه آزمایش تزریق همزمان دوز موثر (۴۰۰۰ μg/rat) به صورت درون بطنی PTZ به صورت درون صفاقی (I.P) در مقایسه با گروه کنترل مثبت (PTZ) نیز به صورت معنی‌داری باعث کاهش ترس در حیوان بار رفتار ترس ناشی از PTZ شد.

در میان اجزاء فعال شناسایی شده در عصاره زالزالک فنول‌ها، مخصوصاً فلاونوئیدها و اولیگومریک پروسیانیدین‌ها (OPCs) خیلی مهم هستند (۶، ۲۴).

زالزالک در اروپا، به ویژه در آلمان برای معالجه بیماران مبتلا به فعالیت نامنظم قلب مورد استفاده قرار می‌گیرد. زالزالک در درمان آنژین، سفتی رگها و برخی از انواع خفیف بی‌نظمی ضربان قلب نیز موثر است. کراتاگوس دارای اثرات کاردیوتونیک، گشادکننده عروق کرونر و پایین آورنده فشار خون در درمان نارسائیهای خفیف قلبی و زیادی فشار خون به کار می‌رود و مکانیسم اثر این گیاه به ترکیبات فلاونوئیدی موجود در این گیاه نسبت داده شده است. همچنین طبق برخی مطالعات، ترکیبات فلاونوئیدی و پرو آنتوسیانیدین این گیاه دارای اثرات کرونوتروپ منفی و اینوتروپ مثبت می‌باشد. عصاره زالزالک از سنتز و رها شدن اجزاء پیشبرنده عفونت (هیستامین، پروستاگلاندین‌ها پروتازهای سرین و لوکوترین‌ها) جلوگیری می‌کنند. در تحقیقات انجام شده توسط al Brookes et نشان دادند که فلاونوئیدها و اولیگومریک پرو سیانیدین‌ها موجود در عصاره زالزالک در بهبود بیماران با سکتة قلبی مزمن (HF) موثر است (۱۵، ۲۵).

نتایج تحقیقات Muller et al نشان داد که عصاره زالزالک رپولاریزاسیون جریانات پتاسیم در میوسیت‌های قلبی - بطنی خوک گینه‌ای را مهار کرد (۱۶).

فسفولیپاز A2 به طور مستقیم باعث تولید اسید آراشیدونیک از فسفولیپیدها می‌شود و رسپتورهای موسکاربینی نوع M1 را تحریک می‌کند و این رسپتورها باعث افزایش پیامبرهای ثانویه DAG, IP3 شده و همچنین با اثر بر روی کانالهای کلسیمی باعث افزایش غلظت درون سلولی کلسیم می‌شود (۶). با توجه به آزمایش Ahumada et al نشان دادند که سیکلوآرتنول مشتق شده از تری‌ترپن‌های موجود در عصاره، باعث مهار فسفولیپاز A2 می‌شود (۱). همچنین در بررسی‌های عمل آمده مشخص شده که در افزایش غلظت کلسیم، گیرنده‌های NMDA نقش دارند. با مد نظر قرار دادن این یافته‌ها می‌توان احتمال داد که اثر مهار فسفولیپاز A2 عصاره بواسطه گیرنده‌های NMDA از افزایش غلظت‌های یون کلسیم جلوگیری می‌کند و به دنبال این اثر، مهار



## References

- 1- Ahumada, C., Saenz, T., Garcia, D., De La Puerta, R., Fernandez, A., Martinez, E. (1997) The effects of a triterpene fraction isolated from *Crataegus monogyna* Jacq. on different acute inflammation models in rats and mice. Leucocyte migration and phospholipase A2 inhibition. *J. Pharm-Pharmacol.* **9**(3): 329-331.
  - 2- Ambuhl, P., Gyurko, R., Phillips, M.I. (1995) A decrease in angiotensin receptor binding in rat brain nuclei by antisense oligonucleotides to the angiotensin AT1 receptor. *Regul Pept.* **59**: 171-18.
  - 3-Araki, T., Kato, H., Kogure, K. (1992) Mapping of second messenger and rolipram receptors in mammalian brain. *Brain Research Bulletin.* **28**(6): 843-848.
  - 4-Beretz, A., Anton, R., Stoclet, J.C. (1978) Flavonoid compounds are potent inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase. *Experientia.* **34**(8): 1054-1055.
  - 5- Cheng, X.P., Qin, S., Dong, L.Y., Zhou, J.N. (2006) Inhibitory effect of total flavone of *Abelmoschus manihot* L. Medic on NMDA receptor-mediated current in cultured rat hippocampal neurons. *Neurosci Res.* **55**(2): 142-5.
  - 6- Elliott Middleton, Jr., Kandaswami, CH., Theoharides, T. C. (2000) The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacological reviews.* **52**(4), 673-751.
  - 7- Gelband, C.H., Warth, J.D., Mason, H.S., Zhu, M., Moore, J.M., Kenyon, J.L., B. Horowitz, B. and C. (1999) Angiotensin II Type 1 Receptor-Mediated Inhibition of K<sup>+</sup> Channel Subunit Kv2.2 in Brain Stem and Hypothalamic Neurons. *Sumners.* **84**: 352-359.
  - 8- Jezova, D., Ochedalski, T., Kiss, A., Aguilera, G. (1998) Brain Angiotensin II Modulates Sympathoadrenal and Hypothalamic Pituitary Adrenocortical Activation during Stress. *Journal of Neuroendocrinology.* **10**(1): 67-72.
  - 9- Jordi, S., Silvestre, F., Andres, G., Fernandez, K., Palacios, J. M. (1999) Effects of rolipram on the elevated plus-maze test in rats: a preliminary study. *J. Psychopharmacol.* **13**: 274.
- آنژیوتانسین در آمیگدال باعث کاهش ترس در حیوانات مورد آزمایش شد (۱۹).
- از طرفی رسپتور AT1 آنژیوتانسین نیز در استرس، ترس و اضطراب دخالت دارد و در بررسیها نشان داده شد که در عدم حضور آنژیوتانسین عملکرد این رسپتور در موارد بالا تعدیل می شود (۲۰).
- از جمله اعمال دیگر آنژیوتانسین عبارت است از تسهیل آزاد شدن نوراپی نفرین توسط یک عمل مستقیم روی نورون های نورآدرنژیک واقع در هیپوتالاموس، آمیگدال، مغز میانی و قشر پیشانی می شود. از آنجائی که فعالیت سیستم نوراپی نفرین باعث تحریک ترس و اضطراب می شود. با این بررسی ها می توان احتمال داد که مهار آنزیم ACE باعث کاهش و تولید نشدن آنژیوتانسین و در نتیجه کاهش ترس می گردد.
- فلاونوئیدهای موجود در عصاره دارای اثرات ضد افسردگی و ضد اضطرابی هستند. این ترکیبات به جایگاه رسپتورهای A GABA متصل می شوند (۲۶). همچنین برخی از فلاونوئیدها بر روی گیرنده مرکزی بنزودیازپین و رسپتور موسکارینی  $\pm 1$  آدرنژیک و همچنین رسپتورهای موسیمولی GABA A متصل می شود. اثرات گابا روی کنداکتانس یون کلر بوسیله بنزودیازپین ها که فعالیت بارز کاهش ترس دارند تسهیل می گردد (۲۶، ۲۳).
- بنزودیازپین ها به زیر واحد  $\pm$  متصل می شوند و رسپتورهای گابا A را فعال می کنند، که این رسپتورها کانالهای کلری هستند و با افزایش کنداکتانس یون کلر دارای اثر هیپرپلاریزه کننده هستند (۱۷).



- 10- Juan M, S., Ines, A., Claudia, B., Augusto, J., Miroslava, M., Jaroslav, P., Enrique, S. L. (2006) A Centrally Acting, Anxiolytic Angiotensin II Ati Receptor Antagonist Prevents the Isolation Stress-Induced Decrease in Cortical Crfi Receptor and Benzodiazepine Binding. *Neuropsychopharmacology*, **31**: 1123-1134.
- 11- Ko, W.C., Shih, C.M., Lai, Y.H., Chen, J.H., Huang, H.L. (2004) Inhibitory effects of flavonoids on phosphodiesterase isozymes from guinea pig and their structure-activity relationships. *Biochem Pharmacol.*, **68**(10):2087-2094.
- 12-Li, Y.F., Huang, Y., Stolinski, L.R., O'Donnell, M., Zhang, H.T.(2008) Anxiolytic - Like effect of the PDE4 Inhibitor Rolipram and relationship to cAMP signaling and hippocampal neurogenesis. *FASEB Journal*, **22**:904-1120.
- 13-LO Hebba, A., Robertson, H. A. (2007) Role of phosphodiesterases in neurological and psychiatric disease. *Current Opinion in Pharmacology*, **7**(1): 86-92.
- 14-Marder, M., Estiú, G., Blanch, LB., Viola, H., Wasowski, C., Medina, J.H., Paladini, A.C. (2001) Molecular modeling and QSAR analysis of the interaction of flavone derivatives with the benzodiazepine binding site of the GABA(A) receptor complex. *Bioorg Med. Chem.*, **9**(2):323-35.
- 15-Michael, T. (2002) Efficacy and safety of crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *American Heart Journal.*, **143**(5):910-915.
- 16-Müller, A., Linke, W., Klaus, W. (1999) Crataegus extract blocks potassium currents in guinea pig ventricular cardiac myocytes. *Planta Med.*, **65**(4):335-9.
- 17-Nassiri-Asl, M., Shariati-Rad, Sch., Zamansoltani, F. (2007) Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 1186/1472-6882-7-26.
- 18-Nikaido, T., Ohmoto, T., Kinoshita, T., Sankawa, U., Delle Monache, F., Botta, B., Tomimori, T., Miyaichi, Y., Shirataki, Y., Yokoe, I., et al. (1989) Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase by flavonoids. III. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **37**(5):1392-1395.
- 19-Okuyama, S., Sakagawa, T., Chaki, S., Imagawa, Y., ICHIKI, T., Inagami, T. (1999) Anxiety-like behavior in mice lacking the angiotensin II type-2 receptor. *Brain Res.*, **821**: 150-159.
- 20-Petkov, E., Nikolov, N., Uzunov, P. (198) Inhibitory Effect of Some Flavonoids and Flavonoid Mixtures on Cyclic AMP Phosphodiesterase Activity of Rat Heart. *Planta. Med.*, **43**(1): 183-186.
- 21-Ramesar, S., Baijnath, H., Govender, T., Mackraj, I. (2008) Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitor Activity of Nutritive Plants in KwaZulu-Natal. *Journal of Medicinal Food*, **11**(2): 331-336.
- 22-Rotella, P.D. (2007) Phosphodiesterase Enzymes - Target Overview. *Touch BRIEFINGS*. PP:22-23.
- 23-Salgueiro, J.B., Ardenghi, P., Dias, M., Ferreira, MB., Izguierdo, I., Medina, J.H. (1997) Anxiolytic natural and synthetic flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **58**(4): 887-891.
- 24-Svedström, U., Vuorela, H., Kostianen, R., Tuominen, J., Kokkonen, J., Rauha, JP., Laakso, I., Hiltunen, R. (2002) Isolation and identification of oligomeric procyanidins from *Crataegus* leaves and flowers. *Phytochemistry*, **60**(8):821-5.
- 25-Verma, S. K., Jain, V., Verma, D., Khamesra, R. (2007) CRATAEGUS OXYACANTHA - A CARDIOPROTECTIVE HERB. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*, **1**(1) 65-71.
- 26-Wang, F., Shing, M., Huen, Y., Tsang, SY., Xue, H. (2005) Neuroactive flavonoids interacting with GABAA receptor complex. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disorder*, **4**(5):575-585.
- 27-Watanabe, T., Fujioka, T., Hashimoto, M., Nakamura, S. (1998) Stress and brain angiotensin II receptors. *Crit. Rev. Neurobiol.*, **12**(4):305-317.
- 28-Wiley, J.L., Cristello, A.F., Balster, R.L. (1995) Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice. *Eur. J Pharmacol.*, **294**(1):101-107.

