فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۴۰، جلد ۱۱، شماره ۱،زمستان۹۶، صفحه۸۳ تا ۹۴

ارزیابی اثرات محیطی سیلیمارین بر درد التهابی احشایی ناشی از اسید استیک و ارتباط آن با سیستم هیستامینرژیک در مدل آزمایشگاهی

رضا بهمرام[۱]، علی مجتهدین[۲]، اسماعیل آیدین[۳]، میر داریوش شکوری[۱]
۱- گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.
۲- بخش فیزیولوژی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی مغان، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.a_mojtahedin@uma.ac.ir
۳- دانش آموخته کارشناسی ارشد فیزیولوژی دام، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.
تاریخ دریافت:۹۵/۱۲/۱۳ تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: امروزه استفاده از گیاهان دارویی جهت درمان و کاهش درد، مورد توجه محققین قرار گرفته است.هدف از این مطالعه بررسی اثرات محیطی سیلیمارین بر درد احشایی با استفاده از مدل آزمایشگاهی با تاکید بر سیستم هیستامینرژیک بررسی شد.

روش کار: در این مطالعه از ٤٢ سر موش های صحرایی بالغ نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۲۰گرم استفاده گردید. برای ایجاد درد احشایی از آزمون رایتینگ استفاده شد. حیوانات در ۷ گروه ٦ تایی به صورت زیر تقسیم شدند.گروه اول(شاهد)، سالین نرمال(داخل صفاقی)+ اسید استیک ۱ درصد به حجم ۱ میلی لیتر داخل صفاقی، گروه های ۲، ۳، ٤ و٥ تزریق داخل صفاقی سیلیمارین(۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ٤۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن) + اسید استیک ۱ درصد،گروه ٦ کلرفنیرآمین(آنتاگونیست گیرنده H1 هیستامینی) ۲۰ میلی گرم به کیلوگرم(داخل صفاقی) + اسید استیک ۱ درصد، گروه ۷، کلرفنیرآمین۲۰ میلی گرم به کیلوگرم + سیلیمارین به مقدار۱۰۰میلی گرم به کیلوگرم+ اسید استیک ۱ درصد.

یافته ها: نتایج این پژوهش نشان داد که سیلیمارین ۱۰۰ میلی گرم اثرات ضد دردی ایجاد کرده و به طور معنی داری($P< ۰/۰۵$) موجب کاهش تعداد انقباضات شکمی و نیز افزایش در مدت زمان شروع اولین انقباض شکمی نسبت به گروه شاهدگردید. پیش تزریق کلرفنیرآمین ۲۰ میلی گرم قبل از سیلیمارین ۱۰۰ میلی گرم موجب تقویت معنی دار($P< ۰/۰۵$) اثرات ضد دردی سیلیمارین شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش مشخص نمود که اثرات ضددردی سیلیمارین در آزمون درد احشایی احتمالاً از طریق تداخل با گیرنده‌های H_1 هیستامینی صورت می‌گیرد.

واژه های کلیدی: آزمون رایتینگ، درد احشایی، سیلیمارین، سیستم هیستامینرژیک.

مقدمه

درد یک مکانیسم دفاعی برای بدن بوده و هنگامی که بافتی دچار آسیب شود به وجود آمده و موجب می-شود که شخص ازخود واکنش نشان داده و عامل مولد درد را از میان بردارد(۱۵). از میان کلیه ابعاد حسی، احساس خراشیدگی، سوختگی و احساس گزش حس درد می توان از نام برد. درد در رابطه با آسیب هایی که باید از آن ها اجتناب شده یا درمان شوند اخطار می-دهد(۳). درد عمدتاً به دو صورت حاد و مزمن بروز می-کند که در هر صورت باعث ایجاد مشکلاتی در انسان می شود و می تواند به عنوان یک عامل محدود کننده یا ناتوان کننده مانع از انجام فعالیت‌های روزمره شود. به همین علت انسان از زمانی که درد را شناخت در پی پیدا کردن راهی برای یافتن علت آن و چگونگی بر طرف کردن آن بوده است. در طی بررسی به عمل آمده توسط انجمن درد آمریکا فقط در آمریکا پنجاه میلیون نفر در سنین مختلف از درد رنج می برند که برای کنترل کردن درد آن ها بیش از ۱۰۰ میلیون دلار هزینه می شود(۳۰، ۵). حس درد پاسخ یک قسمت و یا کل سیستم عصبی به

تحریکات آسیب‌رسان است و شامل چهار روند فیزیولوژیک تبدیل، انتقال، تنظیم و درک سیگنال‌های عصبی می باشد. در روند تبدیل، انرژی محرک آسیب‌رسان در گیرنده‌های درد به فعالیت الکتریکی تبدیل می‌گردد. در انتقال، امواج عصبی به وسیله سیستم عصب محیطی منتقل می‌شوند. تنظیم از راه سیستم نزولی ضد درد آخرین مرحله در تجربه درد آگاهانه درونی و عاطفی درد بوده و نتیجه آن تغییر رفتار طبیعی حیوان و بروز نشانه‌های درد است(۲۵). درد احشایی یکی از دردهای رایج ناشی از بیماری است که نیاز به درمان دارویی دارد. علی رغم وجود این دیدگاه که درد احشایی از دردهای سوماتیک یا پیکری است مکانیسم عصبی و مسیرهای انتقال آن متفاوت می باشد(۴). درد احشایی با پر دردی راجعه(Recurrent Hyperalgesia) مشخص شده و الزاماً با ضایعات بافتی همراه نمی باشد. اگرچه تحقیقات جدید مکانیسم و فیزیولوژی دردهای احشایی را تا حدودی مشخص کرده با این وجود پیدایش درمان های بالینی جدید برای درد احشایی از نظر علمی از اهمیت ویژه برخوردار است(۸). درد احشایی از چندین جنبه مهم با درد سطحی تفاوت دارد. یکی از مهم‌ترین اختلافات بین درد سطحی و درد احشایی آن است که آسیب احشاء در یک موضع کوچک و محدود، به ندرت موجب درد شدید می شود. به عنوان مثال، جراح می تواند در یک شخص هوشیار، روده را بدون ایجاد درد قابل ملاحظه ای قطع کند. از طرف دیگر، هر گونه عاملی که موجب تحریک منتشر انتهاهای عصبی درد در یکی از احشاء شود، دردی ایجاد می کند که می تواند فوق العاده شدید باشد. به عنوان مثال، ایسکمی ناشی از مسدودکردن جریان خون ناحیه وسیعی از روده، فیبرهای درد بسیاری را در ناحیه منتشری به طور هم زمان تحریک می کند و می تواند منجر به درد شدید گردد. هر عاملی که انتهاهای عصبی درد را در نواحی وسیعی از احشاء تحریک کند موجب بروز درد احشایی می شود. این قبیل از محرک ها عبارتند از ایسکمی بافت احشایی، آسیب شیمیایی سطح احشاء، اسپاسم عضلات صاف در جدار یکی از احشاء توخالی، اتساع یکی از احشاء تو خالی، یا کشیده شدن رباط‌ها(۱۵). در حال حاضر اوپیوئیدها، داروهای انتخابی در درمان دردهای متوسط تا شدید از گروه دردهای احشایی محسوب می-شوند، ولی بروز عوارض ناخواسته و هم چنین بروز تحمل و وابستگی فیزیکی و روانی در پی مصرف اوپیوئیدها، کاربرد داروهای فوق را محدود نموده است. هم‌چنین با توجه به روشن شدن عوارض جانبی و آثار زیان بخش داروهای شیمیایی استفاده از داروهای گیاهی و طبیعی در سال های اخیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته، به طوری که نگرش نوین طی دهه های گذشته مبنی بر مطالعه گیاهان دارویی و بررسی اثرات فیزیولوژیک و فارموکولوژی آن‌ها آغاز شده است(۴). در طی سال های گذشته تعدادی از مدل های حیوانی درد احشایی مطرح شده اند. یکی از این مدل ها، آزمون درد احشایی تحت عنوان آزمون رایتینگ(writhing) شناخته شده است(۲۰). از طرفی اخیراً آنتی هیستامین ها به عنوان عوامل کاهش دهنده درد مورد توجه قرار گرفته اند، چون برخی از آنتی هیستامین های مهارکننده گیرنده H1 هیستامین در مدل های درمانگاهی و پیش درمانگاهی درد، اثرکاهش دهنده درد از خود نشان داده اند(۲۳). مطالعه اثر تزریق داخل صفاقی کلرفنیرآمین(آنتاگونیست گیرنده H1) بر درد ناشی از فرمالین و ارتباط آن با سیستم اوپیوئیدی در موش های سوری نشان داد که کلرفنیرآمین موجب کاهش درد التهابی(مرحله دوم درد فرمالینی) می شود، در حالی که بر درد نوروژنیک(مرحله اول درد فرمالینی) اثری ندارد. بنابراین، گیرنده H1 هیستامین در درد التهابی نقش دارد و بین گیرنده H1 و سیستم اوپیوئیدی ارتباط وجود دارد و کاهش درد توسط

آنتاگونیست های گیرنده H1 وابسته به سیستم اوپیوئیدی می باشد(۲۷). سال های زیادی است که از ترکیباتی که به طور رقابتی هیستامین را در گیرنده های H_1 مهار می-کنند، استفاده می شود و در حال حاضر بسیاری از آنتاگونیست های گیرنده H_1 هیستامین بیشترین میزان مصرف را در میان داروها در دنیا دارند(۱۳). گیرنده‌های H_1 مرکزی محل اصلی برای اثرات آرام بخشی آنتی هیستامین ها هستند. گیرنده های H_1 در سرتاسر بدن و سیستم عصبی با تفاوت های بین گونه ای قابل توجهی یافت شده است. تراکم گیرنده های H_1 همیشه با عصب-دهی هیستامینرژیک هماهنگ نبوده است. مطالعات نشان داده که میزان گسترده ای از گیرنده های H_1 ممکن است در ارتباط با اجزای غیر نورونی نظیر گلیا، سلول های خونی و عروق باشد(۱۶). در میان گیاهان دارویی، خار مریم مورد توجه پژوهشگران مختلف قرار گرفته است. این گیاه با نام علمی *Silybum marianum* به طور خودرو در کنار جاده های متروک زمین های بایر در مناطق مختلف ایران یافت می شود. ریشه و اندام هوایی آن دارای طعم تلخ و اثر اشتها آور بوده و در طب سنتی برای درمان انواع بیماری استفاده می شود. این گیاه دارای ترکیبات متعدد از جمله سیلی مارین می باشد. مطالعات اخیر نشان داد که این ماده دارای خواصی چون اثرات درمان کبد چرب، سیروز کبدی، ضد دیابت، ضد چربی خون، ضد آب مروارید، ضد پوکی استخوان و ضد سرطان می باشد(۳۳). به طور سنتی از این گیاه برای افزایش ترشح شیر، اختلالات قاعدگی، افسردگی، احتقان کبد، طحال و کلیه ها استفاده شده است(۹). با توجه به اثرات درمانی این گیاه، هدف از این پژوهش بررسی اثرات سیلی مارین بر درد احشایی با تاکید بر سیستم هیستامینرژیک در مدل آزمایشگاهی موش های صحرایی بود.

مواد و روش ها

در این مطالعه که به صورت تجربی انجام گردید، از تعداد ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰گرم استفاده گردید. حیوانات در گروه-های ۶ تایی در قفس های پرورش موش های صحرایی در آزمایشگاه با دمای۲۳-۲۰درجه سانتی گراد و چرخه ۱۲ ساعتی روشنایی- تاریکی نگهداری شدند. غذای پلتی استاندارد و آب به طور نامحدود در اختیار حیوانات قرار داشت. محلول ها و دارو های استفاده شده در این آزمایش شامل محلول سالین نرمال، پودر سیلیمارین (شرکت سیگما، آلمان)، پودر کلرفنیرآمین(سیگما-آلمان) و اسید استیک یک درصد بود. از سالین نرمال به عنوان حلال و رقیق کننده دارو استفاده شد.

ایجاد و بررسی درد احشایی

برای ایجاد درد احشایی، حیوانات ۳روز متوالی و هر روز ۳۰ دقیقه در دستگاه آینه درد قرار داده شدند. این عمل به منظور سازگاری حیوانات با روش کار و کاهش عوامل استرس انجام گردید. دستگاه آینه درد مورد استفاده در این آزمایش از یک محفظه ی شیشه ای در ابعاد ۲۵×۳۰×۳۰ سانتی متر و یک چار چوب چوبی تشکیل شده بود. در داخل چارچوب، یک آینه با زاویه ۴۵درجه قرار داده شدند. طرز قرار گرفتن آینه باعث مشاهده رفتارهای حیوان در پی تزریق داخل صفاقی اسید استیک یا هر ماده دردزا می شد. در روز سوم پس از سازگاری اسید استیک ۱ درصد به اندازه ۱ میلی لیتر توسط سرنگ با سر سوزن شماره ۲۹ به صورت داخل صفاقی تزریق شد و زمان نشان دادن اولین پاسخ درد به صورت انقباضات دیواره شکم پس از تزریق و هم چنین تعداد انقباضات در فواصل زمانی ۵ دقیقه ای به مدت یک ساعت ثبت شد(۳۲).

گروه های آزمایشی

در این بررسی از ۷ گروه۶ تایی موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به صورت زیر استفاده شد:

۱-گروه شاهد: دریافت کننده سالین نرمال و سپس اسید استیک ۱ درصد به صورت تزریق داخل صفاقی (۳۲).

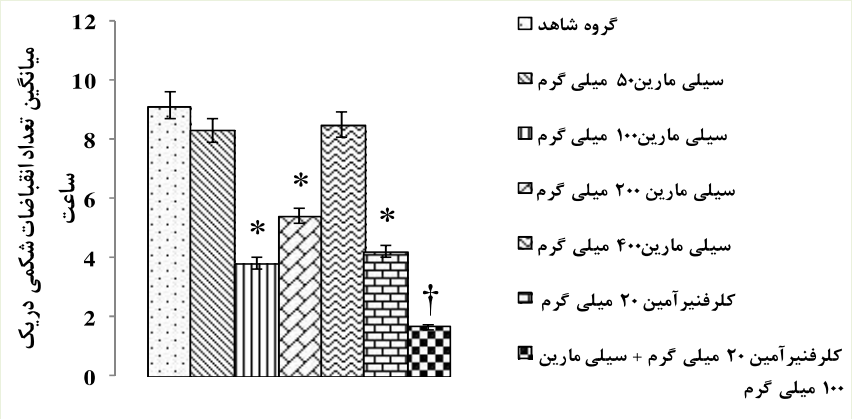
۲-گروه های تیمار۲،۳،۴و ۵ حیوانات: این گروه ها به ترتیب سیلیمارین در مقادیر(۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی و ۳۰ دقیقه بعد از آن اسید استیک ۱ درصد به مقدار یک میلی لیتر به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند (۱،۲،۷).

۳-گروه ۶: دریافت کننده کلرفنیرآمین به مقدار ۲۰ میلی گرم به کیلوگرم به صورت داخل صفاقی و ۳۰ دقیقه بعد اسید استیک ۱ درصد به صورت تزریق داخل صفاقی.

۴-گروه ۷: ابتدا کلرفنیرآمین به مقدار۲۰میلی گرم به صورت داخل صفاقی و ۳۰ دقیقه بعد سیلیمارین ۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم به صورت داخل صفاقی و ۳۰ دقیقه بعد اسید استیک ۱ درصد(۱۰،۳۲). داده های حاصل از این پژوهش با استفاده از نرم افزار آماری SPSS. 19 و آنالیز واریانس یک طرفه(ANOVA) و سپس آزمون تعقیبی دانکن تجزیه و تحلیل شدند. نتایج به صورت میانگین و انحراف استاندارد(Mean±SEM) و در سطح معنی داری P< ۰/۰۵ ارزیابی و در نظر گرفته شد.

نتایج

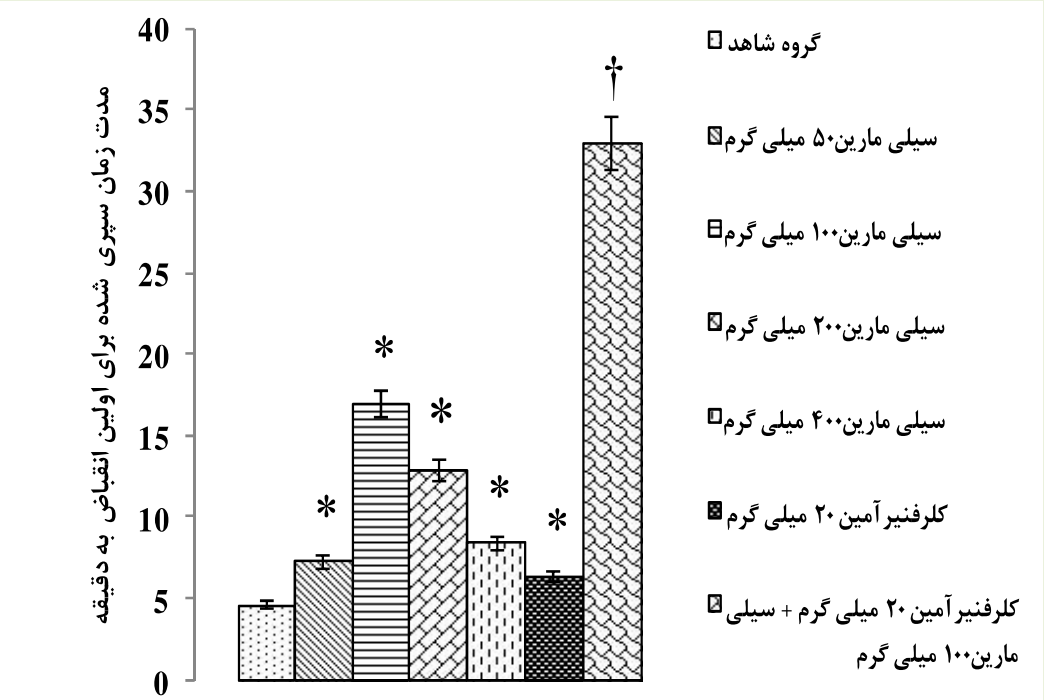
تزریق داخل صفاقی اسید استیک باعث بروز پاسخ درد به صورت انقباضات دیواره شکم در حیوان گردید. تزریق داخل صفاقی سیلیمارین در مقادیر ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم موجب کاهش پاسخ درد احشایی ناشی از اسید استیک نسبت به گروه شاهد گردید به طوری که سیلیمارین به مقدار ۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن به طور معنی درای(P< ۰/۰۵) موجب کاهش تعداد انقباضات دیواره شکم و نیز افزایش در مدت زمان شروع اولین انقباض شکمی نسبت به گروه شاهد شد(نمودار ۱و۲). از طرفی تزریق داخل صفاقی کلرفنیرآمین ۲۰ میلی گرم به کیلوگرم به تنهایی باعث کاهش معنی داری(P< ۰/۰۵) در پاسخ درد نسبت به گروه شاهد شد. همچنین پیش تزریق کلرفنیرآمین ۲۰ میلی گرم قبل از سیلیمارین ۱۰۰ میلی گرم به کیلوگرم موجب کاهش معنی دار(P< ۰/۰۵) در پاسخ های درد و تقویت اثرات ضددردی حاصل از سیلیمارین نسبت به گروه سلیمارین به تنهایی شد(نمودار ۱و۲).



نمودار۱- اثرات تزریق داخل صفاقی سیلی مارین و کلرفنیرآمین بر تعداد انقباضات شکمی در درد احشایی ناشی از اسیداستیک.

*)نشان دهنده اختلاف معنی دار (P<۰/۰۵) نسبت به گروه شاهد

†) نشان دهنده اختلاف معنی دار (P<۰/۰۵) نسبت به گروه سیلیمارین به تنهایی.



نمودار۲- اثرات تزریق داخل صفاقی سیلی مارین و کلرفنیرآمین بر مدت زمان سپری شده برای شروع اولین انقباض شکمی در درد احشایی ناشی از اسیداستیک.

*)نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P<0/05$) نسبت به گروه شاهد

†) نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P<0/05$) نسبت به گروه سیلیمارین به تنهایی.

بحث و نتیجه گیری

در پژوهش حاضر تزریق داخل صفاقی اسید استیک باعث ایجاد پاسخ درد احشایی در حیوانات گردید. رفلکس شکمی ایجاد شده توسط اسید استیک به عنوان یک روش حساس برای ارزیابی درد احشایی با نام آزمون رایتینگ به کار می رود، که ایجاد درد در این روش نیز از طریق مکانیسم سنتز پروستاگلاندین به انجام می رسد. انقباضات شکمی همراه با باز کردن پاهای عقب و یا کشیدن تمام بدن مشخص می شود. آزمون رایتینگ نه تنها به عنوان یک آزمون استاندارد برای انقباضات شکمی محسوب می شود، بلکه در بخش ایلئوم دستگاه گوارش نیز استفاده می شود که با مشاهده و شمارش انقباضات شکمی قابل بررسی است. هم چنین از ایجاد انقباضات شکمی ناشی از تزریق داخل صفاقی اسید استیک به عنوان یکی از آزمون های استاندارد جهت بررسی اثر داروهای جدید در درمان دردهای احشایی مورد استفاده قرار می گیرد(۱۱). واسطه های شیمیایی دخیل در درد التهابی ناشی از اسید استیک به خوبی شناخته نشده اند. گزارش شده است برادی کینین، نوروکینین و پروستانوئیدها در فعال شدن فیبرهای حسی نوع C پس از تزریق داخل صفاقی اسید پروپیونیک، اسید لاکتیک و اسید استیک دخیل هستند. هیستامین به عنوان محرک فیبرهای عصبی آوران مربوط به حس درد در بسیاری از بافت ها نظیر قلب، مفاصل، روده و پوست شناخته شده است(۱۲). در یک مطالعه آزاد شدن هیستامین از ماست سل ها بعد از انکوباسیون ماست سل-های مشتق از سلول های صفاقی با اسید تری کلرواستیک گزارش شده است(۲۱). در بافت های محیطی نظیر مفاصل، پوست و اندام های احشایی، هیستامین موجب تحریک فیبرهای عصبی آوران مربوط به حس درد می-شود(۱۲). نتایج پژوهش حاضر مشخص نمود که تزریق داخل صفاقی کلرفنیرآمین(آنتاگونیست گیرنده H_1

هیستامین) به مقدار ۲۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش معنی دار($P< ۰/۰۵$) پاسخ دردگردید. مشخص گردیده که تزریق زیرجلدی پیریلامین(آنتاگونیست گیرنده H_1 هیستامینی) اثرات ضد دردی در آزمون رایتینگ ناشی از اسید استیک در موش‌های سوری ایجاد کرده است(۱۴). در آزمون فرمالین در موش های سوری تزریقات داخل صفاقی کلرفنیرآمین و سایمتیدین(آنتاگونیست گیرنده H_2) اثرات کاهش دهنده درد ایجاد کرده اند(۲۷، ۲۶). تزریق داخل صفاقی کلرفنیرآمین و رانیتیدین اثرات ضد دردی را در درد احشایی ناشی از اسید استیک در رت ها ایجاد نموده است(۳۲). آنتاگونیست های گیرنده H_1 هیستامین بیشترین میزان مصرف را در میان داروها در جهان دارد. این ترکیبات مهار اثرات هیستامین را ازطریق گیرنده-های H_1 از قبیل انقباض ماهیچه صاف در دستگاه تنفسی وگوارشی، خارش و عطسه از طریق تحریک نورون های حسی و اتساع عروق سبب می شوند. بنابراین بیشترین استفاده از آن ها در درمان بیماری های آلرژی می-باشد(۱۳). تزریق آنتاگونیست گیرنده H_1(کلرفنیرآمین) و H_2 هیستامینی(سایمتیدین) به ترتیب پیشرفت درد حرارتی و مکانیکی را مهار کرده است، اگر چه کلرفنیرآمین اثر قوی تری داشته است(۳۴). به هر حال نتایج مطالعه حاضر نیز نشان می دهند که کلرفنیرآمین(آنتاگونیست گیرنده H_1 هیستامینی) اثرات ضد دردی در درد احشایی ناشی از اسید استیک ایجاد نموده و با یافته های دیگران هم‌خوانی دارد و نیز تأیید کننده این مطلب است که در موش های صحرایی مشابه موش های سوری، احتمالاً هیستامین در تعدیل درد احشایی نقش دارد. در پژوهش حاضر سلیمارین موجب کاهش پاسخ های درد ناشی از اسید استیک گردید و اثرات ضددردی نشان داد. بررسی فعالیت ضد دردی سلیمارین در مدل‌های حیوانی تجربی درد مشخص نمود که در آزمون اسید استیک در موش-های سوری، سلیمارین به‌طور معنی‌داری تعداد انقباضات شکمی را کاهش داد، هم چنین در آزمون غوطه‌وری دم در موش‌های صحرایی استفاده از سلیمارین به‌طور معنی-داری باعث افزایش مدت زمان سپری شده برای تلنگر دم گردیده است. در آزمون صفحه داغ در موش نیز سیلی-مارین باعث افزایش معنی‌دار در واکنش به بالا کشیدن دم گردیده است(۱۷). سلیمارین عصاره فعال دانه ها و میوه های گیاه خار مریم و شامل فلاونوئیدهایی از قبیل سیلی بین، ایزوسیلی بین، سیلی دیانین و سیلی کریستین می باشد(۳۱). فلاونوئیدها ترکیبات ضد درد و ضد التهابی در گیاهان می باشند که تاثیر مستقیم آن ها بر سنتز پروستاگلاندین‌ها به طور قطع مشخص شده است(۶). فلاونوئیدها یکی از مهارکننده های آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید به شمار می آیند و مانع از تولید نیتریک اکساید می شوند(۲۸). از آن جا که نیتریک اکساید می تواند میانجی پردردی باشد بنابراین کاهش آن منجر به فعالیت ضد دردی می شود(۲۲). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثر ضد دردی سلیمارین در درد احشایی احتمالاً ناشی از اثرات این دارو به واسطه دخالت در ترشح واسطه های التهابی از قبیل پروستاگلاندین ها و به ویژه لوکوترین ها می باشد. سلیمارین یک ترکیب فلاونوئیدی است. مطالعات نشان داده که فلاونوئیدها با مهار فعالیت گیرندهN–متیل–D آسپارتات سبب کاهش کلسیم داخل سلولی می شوند و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید و فسفولیپاز A_2 وابسته به کلسیم کاهش می یابد. در نتیجه با کاهش نیتریک اکساید و پروستاگلاندین ها، اثرات ضد دردی خود را نشان می دهند(۲۴). مهار فعالیت آنزیم فسفولیپاز A_2 باعث مهار تبدیل اسید فسفوتیدیک به اسید آراشیدونیک می شود و در نتیجه سنتز پروستاگلاندین ها مهار می-گردد. با توجه به شواهد موجود، فلاونوئیدها با مهارآنزیم سیکلو اکسیژناز، تولید پروستاگلاندین ها را از

اسیدآراشیدونیک در پاسخ به محرک های التهابی مهار می نمایند(۱۹)، و واضح است که اسید استیک در آزمون رایتینگ، درد را از طریق آزاد نمودن اسید آراشیدونیک و افزایش بیوسنتز پروستاگلاندین ها و سیکلواکسیژناز موجب می شود(۲۹). از سوی دیگر اثر ضدالتهابی فلاونوئیدها با مهار سیتوکین های التهابی نظیر عامل نکروز توموری(TNF) از ماکروفاژهای فعال شده در التهاب اعمال می گردد و این مواد پیش التهابی سبب افزایش سنتز پروستاگلاندین ها می گردند(۲۸). سایر مطالعات، برای فلاونوئیدها نقش آنتی اکسیدان و بدین ترتیب صرفه جویی در مصرف ویتامین C را قائل شده-اند. به علاوه برخی از فلاونوئیدها از طریق مهار کاتکول‌O-متیل ترانسفراز، دارای خاصیت حفظ و صرفه جویی کاتکول آمین ها می باشند. خاصیت آنتی اکسیدان و حفظ کننده کاتکول آمین ها مهم ترین مشخصه های خاصیت ضد التهابی فلاونوئیدها است(۱۸). بنابراین احتمال می رود بخشی از آثارضد دردی سیلیمارین از آثار ضد التهابی آن ناشی گردد. از طرف دیگر تداخل عمل سیلیمارین با آنتاگونیست گیرنده-های H_1 هیستامینی نشان داد که استفاده توام از این داروها باعث کاهش معنی دار شدت و مدت زمان درد ناشی از تزریق داخل صفاقی اسید استیک گردید که احتمالاً این اثرات ضد دردی سیلیمارین ناشی از تقویت نمودن قدرت کاهش دهندگی درد توسط آنتاگونیست های هیستامینی می باشد. بدین ترتیب می توان بیان داشت که احتمالاً اثرات کاهش دهندگی درد سیلی مارین با واسطه‌گری سیستم هیستامینرژیک به انجام می رسد. با وجود این دستیابی به نتایج دقیق تر در این راستا نیازمند بررسی اثرات مرکزی این داروها می باشد.

منابع

۱–بلوچ نژاد مجرد، ت.، روغنی، م.، خواست خدایی، ز. ۱۳۸۸. بررسی اثر تجویز دراز مدت سیلی‌مارین بر هیپرآلرژی حرارتی و شیمیایی در مدل تجربی نوروپاتی دیابتی در موش صحرایی نر. مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، دوره ۱۱، شماره ۵; ص ۵۸۹–۵۸۳.

۲–بلوچ نژاد مجرد، ت.، روغنی، م.، مفاخری، م. ۱۳۹۰. اثر حفاظتی عصاره آبی ماری تیغال در مدل بیماری پارکینسون القاء شده توسط ۶–هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی نر: ارزیابی رفتاری، بیوشیمیایی و بافت شناسی. مجله کومش، جلد ۱۲، شماره ۴; ص ۴۶۶–۴۵۹.

۳–زالی، ع.، زرقی، ا.، اشرافی، ف.، معززی، م. ۱۳۸۸. درد. چاپ اول، تهران: انتشارات آبگین رایان، از سری کتابهای ارتقاء سلامت. دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ص۱۲۸.

٤–سپهری، غ.، شمسی میمندی، م.، سعیدی، و.، رحیمی نژاد، م.، مریدی، م. ۱۳۸۶. بررسی اثر گاباپنتین وتداخل آن با اثر ضد دردی مرفین در دردهای احشایی در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره ی پانزدهم، شماره ۱; ص ۲۸–۱۹.

5.Abbasnejad, M., Keramat, B., Salari, S., Hosaizadeh, M. (2012). The effects of aqueous and hydroalcoholic extract of *Eugenia caryophyllata* on formalin induced pain in male rats. JMP, 42(2); 225-232.

6.Alcaraz, M.G., Hoult. R.S. (1985). Actions of flavonoids and the novel anti- inflammatory flavone, Lhypolaetin-8-Lglucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. Biochem Pharmacol, 34; 2477–2482.

7.Bhattacharya, S. (2011). Phytotherapeutic properties of milk thistle seeds: An overview. J Adv Pharma Edu & Res, 1; 69-79.

8.Cervero, F., Laird, J.M. (1999). Visceral pain. Lancet, 353; 2145-48.

9.DerMarderosian, A. (2001). The review of natural products. 1 St Ed facts and comparisons.st Louis. 405-409.

10. Farzin, D., Nosrati, F. (2007). Modification of formalin-induced nociception by different histamine receptor agonists and antagonists. Eur Neuropsychopharmacol, 17; 122-128.

11. Friese, N., Chevalier, E., Angel, F., Pascaud, X., Junien, J.L., Dahl, S.G. (1997). Reversal by kappa-agonists of peritoneal irritation-induced

ileus and visceral pain in rats. Life Sci, 60; 625-34.
12. Fu, K.Y., Light, A.R., Maixner, W. (2001). Long-lasting inflammation and long-term hyperalgesia after subcutaneous formalin injection into the rat hind paw. J Pain, 2(1); 2-11.
13. Galeotti, N., Ghelardini, C., Bartolini, A. (2002). Antihistamine antinociception is mediated by Gi-protein activation. Neurosci, 109(4); 811- 818.
14. Girard, P., Pansart, Y., Coppe, M.C. Verniers, D., Gillardin, J.M. (2004). Role of histaminergic system in nefopam-induced antinociception in mice. Eur. J. Pharmacol., 503; 63-69.
15. Guyton, AC., Hall, JE. (2006). Textbook of Medical Physiology. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier. Saunders; 598-609.
16. Hass, H.L., Sergeeva, O.A., Selbach, O. (2008). Histamine in the nervous system. Physiol Rev, 88(3); 1183-1241.
17. Jadhav, G.B., Upasani, C.D. (2009). Analgesic effect of silymarin in experimental induced pain in animal models. J Pharmacy Res, 2(8); 1276-1278.
18. Jiang, F., Xie, J., Dan, J., Liu, J., Wang, H. (2001). Selection of optimal ultrasonic extraction process of *Elaeagnus angustifolia L.* by uniform design. Zhong Yao Cai, 24; 891-92.
19. Kupeli, E., Tadi, L.L., Akdemir, Z.S., Yesilada, E. (2007). Estimation of antinociceptive and anti-inflammatory activity on *Geranium pretense* subsp. Finitinum and its phenolic compounds. J Ethnopharmacol, 114; 224-234.
20. Le Bars, D., Gozarriu, M., Gadden, S.W. (2001). Animal models of nociception. Pharmacol. Rev, 53; 597-652.
21. Malbec, O., Roget, K., Schiffer, C., Iannascoli, B., Dumas, A.R., Arock, M. (2007). Peritoneal cell-derived mast cells: An *in vitro* model of mature serosal-type mouse mast cells. J. Immunol, 178; 6465-6475.
22. Mehmet, O., Yagiz, U., Mehmet, G. (2003). Comparison of effects of specifics and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and dependence in mice. Life Sci, 72; 1943-1951.
23. Raffa, R.B. (2001). Anti histamines as analgesics. J Clin Pharmacol & Therapeu, 26(2); 81-85.
24. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. (1999). Text book of pharmacology.3rd Ed. New York: Churchill Livingston; 148-633.
25. Tamaddonfard, E., Azimpouran, A., Behjat, B. (2006). Central effect of histamine on formalin-induced pain in rabbits: role of opioid system. J Fac Vet Med Univ. Tehran, 61(1); 83-90. [In Persian]
26. Tamaddonfard, E., Mojtahedin, A. (2004). The effect of intraperitoneal injection of cimetidine on pain response induced by formalin in mice. J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran, 59(4); 373-378.
27. Tamaddonfard, E., Mojtahedin, A. (2005) Effect of chlorpheniramine on formalin-induced pain in mice: its relation with opioid system. J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran, 60(4); 363-368.
28. Toker, G., Kupeli, E., Memisoglu, M., Yesilada, E. (2004). Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of *Tilia argentea* (*Silver linden*). J Ethnopharmacol, 95; 393–397.
29. Vale, M.L., Marqes, J.B., Moreira, C.A., Rocha, F.A, Ferreira, S.H., Poole, S. (2003). Anti nociceptive effects of interleukin-4, -10, and -13 on the writhing response in mice and zymosan- induced knee joint incapacitation in rats. Pharmacol Exp Ther, 304; 102-104.
30. Weiner, R.S. (2001). Pain management. 6th Ed. CRC Press: American Academy of pain management; 3-9.
31. Wellington, K., Jarvis, B. (2001). Silymarin:a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. Bio Drugs, 15; 465-489.
32. Zanboori, A., Tamaddonfard, E., Mojtahedin, A. (2008). Effect of chlorpheniramine and ranitidine on the visceral nocicetion induced by acetic acid in rats: Role of opioid system. Pak. J. Biol. Sci, 11(20); 2428-2432.
33. Ziai, S., Fallah Husein, H., Rajabian, T., Poorhoseini, L., Naghdi Badi, H., Rezazadeh, S. (2005). Study of the different Solvents on Silymarin extraction from milk thistle. JMP, 1(S1); 7-12.
34. Zuo, Y., Perkins, N.M., Tracey, D.J., Geczy, C.L. (2003). Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat. Pain, 105; 467- 479.

Evaluation of Peripheral Effects of Silymarin on Visceral Inflammtory Pain Induced by Acetic Acid and Relationship with Histaminergic System in Experimental Model

R. Behmaram[1], **A. Mojtahedin[2]**, E. Aydin[3] , M.D.Shakory

1.Animal Science Department, Faculty of Agriculture & Natural Resources, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

2.Department of Physiology, Moghan Faculty of Agriculture & Natural Resources, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran. **a_mojtahedin@uma.ac.ir**

3.M.Sc. Graduated in Animal Physiology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran**.**

Received:2017.4.3 **Accepted: 2017. 11.11**

Abstract

Inroduction & Objective: Today, the use of medicinal plants for treatment and relief of pain is considered by researchers. Therefore, in this study, peripheral effects of silymarin on visceral pain using an experimental model was evaluated with an emphasis on histaminergic system.

Material and Method: In this study, 42 adult male Wistar rats with weight 250-220gr were used. Writhing test was used to create visceral pain. Animals were divided into 7 groups in each group 6 rats as follows: Group 1(Control): Normal Saline (i.p)+Acetic acid 1% (1ml, i.p), Group 2,3,4 and 5 Silymarin (50,100,200 and 400mg/kg, ip) respectively + Acetic acid 1% (1ml, i.p), Group 6: Chlorpheniramine (20mg/kg, i.p) + Acetic acid 1% (1ml, i.p), Group 7: Chlorpheniramine (20mg/kg, i.p) + Silymarin (100mg/kg, i.p) + Acetic acid 1% (1ml, i.p).

Results: The results showed that silymarin (100mg/kg) significantly (P <0.05) reduces the number of abdominal contractions and was also an increase in the duration of the first abdominal contractions.On the other hand, co- administration of chlorpheniramine and silymarin enhances the analgesic effects of silymarin.

Conclussion: The results showed that the analgesic effects of silymarin in visceral pain probably by interfering with the H1 histamine receptors.

Keywords: Writhing Test, Visceral Pain, Silymarin, Histaminergic System.