



بررسی اثر ضد دردی رژیم غذایی حاوی روغن کنجد در موش‌های صحرایی نر جوان

حسین محمد پور کارگر^{۱*}، منیره شفاهی^۲، مهناز کسیمی^۳

چکیده

روغن کنجد به عنوان حلال بعضی داروها در بررسی‌های فیزیولوژیک و فارماکولوژیک به کار می‌رود. با توجه به این که این روغن دارای مقادیر زیادی اسید چرب غیر اشباع و همچنین لسیتین می‌باشد، می‌تواند برخی از عملکردهای فیزیولوژیک بدن را تحت اثر قرار دهد. در این تحقیق اثر رژیم غذایی حاوی روغن کنجد به مدت یک، دو و چهار هفته بر آستانه درد حاد مورد بررسی قرار گرفته است.

روش: در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر N-MRI با وزن 20 ± 20 گرم استفاده شد. حیوانات به دو گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل که غذای معمولی دریافت کردند. (۲) گروه آزمایش که شامل سه زیر گروه بود. در این زیرگروه‌ها موش‌ها بطور متناوب به ترتیب ۲۸، ۴۲ و ۵۶ روز با پلیت های حاوی روغن کنجد ۱۰٪ تغذیه گردیدند. در پایان هر دوره، تست hot plat و یا تست فرمالین انجام گردید. داده‌ها توسط ANOVA یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج: مقایسه آماری نشان داد که رژیم حاوی روغن کنجد در ۲۸ روز با ($P < 0.002$) و در ۴۲ روز با ($P < 0.03$) و در ۵۶ روز با ($P < 0.005$) آستانه درد را در مقایسه با رژیم معمولی، در تست hot plate افزایش داده است. تست آماری L.S.D بصورت مقایسه Post hoc نشان داد که رژیم حاوی روغن کنجد در ۲۸ روز با ($P < 0.0001$) و در

۴۲ روز با ($P < 0.0003$) و در ۵۶ روز با ($P < 0.0001$)

درفاز اول و همچنین این رژیم در ۴۲ روز با ($P < 0.03$) و در ۵۶ روز با ($P < 0.0005$) در فاز دوم توانست بی‌دردی ایجاد کند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که رژیم غذایی حاوی روغن کنجد می‌تواند آستانه درد را در تست hot plat افزایش داده و در تست فرمالین ایجاد بی‌دردی کند. به نظر می‌رسد، وجود برخی مواد مثل لسیتین که پیش از استیل کولین می‌باشد و یا وجود برخی اسیدهای چرب غیر اشباع مثل لینولئیک اسید (با تغییر سیالیت غشا یا دخالت در متابولیسم پروستاگلاندین‌ها و یا تاثیر بر سیستم گابا‌رژیک) موجب این امر باشند.

کلمات کلیدی: روغن کنجد، اسید چرب غیر اشباع، لسیتین، درد، تست hot plate، تست فرمالین

مقدمه

درد عمدتاً توسط انواع بیماری‌ها ایجاد شده و برای کاهش آن از درمان‌های فیزیکی، دارویی، جراحی و طب سوزنی استفاده می‌شود. امروزه به استفاده از رژیم غذایی در کاهش درد توجه ویژه‌ای می‌شود چرا که مشخص شده است که موادی که در ترکیبات غذایی وجود دارند، می‌توانند بعنوان دارو عمل نمایند (۲۷). لیپیدها قسمت مهمی از رژیم غذایی را تشکیل می‌دهند. لیپیدها علاوه بر نقش عمده‌ای که در ایجاد ساختارهای مهمی مثل غشاء سلولی دارند، در ذخیره و انتقال انرژی نیز دخالت می‌کنند (۹). همچنین این ترکیبات در ساخت هورمون‌های استروئیدی و پروستاگلاندین‌ها نقش دارند (۲۸).

*۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان pourkargar@yahoo.com

۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد آزاد شهر- مری

۳- دانشیار گروه بیولوژی دانشگاه شهید چمران



نشان می‌دهد مشابه‌های پالمیتیک اسید در ایجاد بی‌دردی نقش دارند که این عمل احتمالاً از طریق اثر بر گیرنده‌های اویوئیدی می‌باشد (۱۶). با توجه به وجود درصد زیاد اسیدهای چرب در روغن کنجد و تاثیر اسیدهای چرب بر اعمال فیزیولوژیک مختلف بدن، همچنین کاربرد وسیع آن، در تحقیق حاضر به بررسی اثر رژیم غذایی حاوی روغن کنجد بر استانه درد حاد، پرداخته شده است.

مواد و روش کار

در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر N-MRI با وزن 20 ± 20 گرم استفاده شد. حیوانات در گروه‌های شش تایی و در دمای 23 ± 2 درجه نگهداری شده و دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص (پلیت) داشتند. نور بطور اتوماتیک از ساعت ۷ صبح الی ۷ بعد از ظهر تنظیم شده بود.

حیوانات به دو گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل که غذای معمولی دریافت کردند. (۲) گروه آزمایش که شامل سه زیر گروه بود. در این زیر گروه‌ها، موش‌ها بطور منقطع به ترتیب ۲۸، ۴۲ و ۵۶ روز با پلیت‌های حاوی روغن کنجد ۱۰٪ تغذیه گردیدند. در پایان روزهای ۲۸، ۴۲ و ۵۶ برای بررسی درد از دو روش صفحه داغ (Hot-Plate) و تست فرمالین استفاده شد. دمای دستگاه Hot-Plate در $52 \pm 0/5$ درجه تنظیم شده و زمان پاسخ به درد حرارتی بصورت بلند کردن پا ثبت می‌گردد. زمان خاتمه آزمون (Cut-off time) ۵۰ ثانیه در نظر گرفته شد. نتایج بدست آمده بشکل زمان تاخیر در عکس العمل به درد بیان می‌شد.

روش ارزیابی درد در آزمون فرمالین: در این آزمون وسیله مورد استفاده برای آزمایش یک چهارپایه چوبی می‌باشد که روی آن یک صفحه شیشه‌ای و روی آن محفظه شفاف قرار داده می‌شود. در پایین سطح شیشه‌ای آینه ای با زاویه ۴۵ درجه برای آسانتر شدن مشاهدات وجود دارد. در روز آزمایش، موش‌ها به منظور تطابق با محیط، ۳۰ دقیقه قبل از

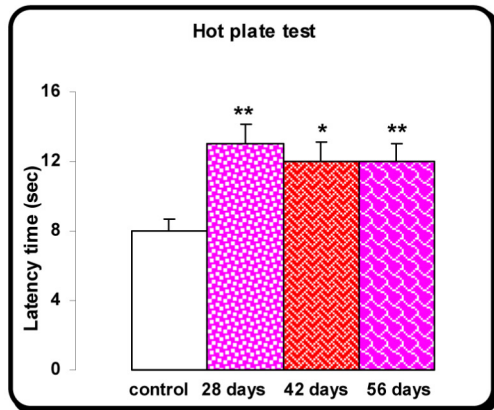
حدود ۲۰٪ از وزن خشک مغز را لیپیدها تشکیل می‌دهند که ۲۰٪ از آن اسیدهای چرب ضروری می‌باشد. اسیدهای چرب غیراشباع، ترکیبات مهمی می‌باشند که در دانه‌های روغنی از جمله دانه‌های کنجد به وفور یافت می‌شوند (۱). گفته می‌شود بعد از تغذیه غذاهای غنی از اسیدهای چرب، ترکیب شیمیایی نورون‌های مغز تغییر می‌کند و با تغییر ترکیب شیمیایی مغز، نوروبیولوژی مغز نیز دچار تغییر می‌شود (۵).

کنجد (*Sesamum indicum*)، گیاهی علفی و یکساله به ارتفاع ۱ تا ۱/۵ متر است (۲). گیاه کنجد عموماً در مناطق گرم کره زمین مخصوصاً در افریقا و جنوب غرب آسیا پراکندگی دارد ولی در امریکای جنوبی، هندوستان و نیز جنگل‌های مرکزی امریکای شمالی، انگلستان و کلمبیا نیز وجود دارد (۲۶). دانه‌های آن چند میلی‌گرم وزن داشته و به رنگ‌های مختلف دیده می‌شود (۲). کنجد بعنوان کاهش دهنده قند و کلسترول خون، بازکننده عروق، افزایش دهنده ترشح شیر و نرم کننده پوست مصرف می‌گردد (۲۵). از روغن کنجد به علت پایداری زیاد در دارو سازی بعنوان حلال استفاده می‌گردد (۲۱). این روغن شامل اسید پالمیتیک (۷٪-۱۲٪)، اسید اولئیک (۳۵٪-۵۰٪)، اسید لینوئیک (۵٪-۳۵٪) و لسیتین می‌باشد. همچنین دارای سزامل بوده که در برابر اکسیژن مقاوم است (۱۵). امروزه از رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب در درمان برخی بیماری‌ها از جمله لوپوس، شیزوفرنی، پوکی استخوان، افسردگی و... استفاده می‌شود (۴، ۸، ۱۱ و ۱۷). گزارش شده است حیواناتی که در رژیم غذایی خود اسید لینوئیک داشتند عمر طولانی داشته و یادگیری آنها نیز زیاد می‌شود (۷). کمبود اسیدهای چرب در اعمال غده هیپوفیز و قسمت پیشانی مغز اثر مخربی برجای می‌گذارد (۹). ثابت شده است که اسیدهای چرب فعالیت برخی آنزیم‌ها را کاهش می‌دهند. مثلاً فعالیت استیل کولین استراز بوسیله رژیم غذایی تعدیل می‌گردد (۶). همچنین شواهدی در دست است که



صرف شده بود، به عنوان شاخص درد، در فواصل زمانی ۵ دقیقه اول برای درد حاد و ۱۵ تا ۴۰ دقیقه بعد برای درد مزمن، اندازه گیری گردید.

روغن کنجد توانست آستانه درک درد را بطور معنی‌داری در تمام گروه‌های آزمایشی نرهای بالغ، افزایش دهد.



نمودار ۱: تست آماری نشان داد که رژیم حاوی روغن کنجد در ۲۸ روز با (P<0.002) و در ۴۲ روز با (P<0.03) و در ۵۶ روز با (P<0.005) آستانه درک درد را در مقایسه با رژیم معمولی، در تست hot plate افزایش داده است.

(* P<0.05, ** P<0.01, n=7, One-way ANOVA followed by L.S.D test, Mean± SEM)

این رژیم غذایی، دارای مقادیر زیاد اسیدهای چرب غیراشباع می‌باشد. سیالیت غشا به حضور اسیدهای چرب غیراشباع و کلسترول بستگی داشته و اسیدهای چرب رژیم غذایی مخصوصاً اسیدهای چرب دارای پیوند دوگانه بر غشای سلولی اثر کرده و تغییراتی در سیالیت غشا ایجاد می‌کنند (۲۹).

تغییر در ترکیب غشای نورون‌ها منجر به تغییر شکل فضایی گیرنده‌ها شده و در نتیجه اتصال لیگاندها دچار تغییر می‌شود (۵).

نشان داده شده است که با اضافه شدن اسیدهای چرب غیر اشباع نوروترانسمیتر گابا بهتر به گیرنده های GABA_A

تزریق فرمالین به آزمایشگاه آورده می شدند. سپس در زمان آزمایش، فرمالین % ۲/۵ با مقدار ۵۰ میکرولیتر به صورت زیر جلدی، به کف پای راست و عقبی تزریق میشد. زمان کل، برحسب ثانیه، که برای لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده

نتایج

رژیم غذایی حاوی روغن کنجد توانست بطور معنی‌داری در تمام گروه های آزمایش در تست hot plate بی دردی ایجاد کند. تست آماری L.S.D بصورت مقایسه Post hoc نشان داد که رژیم حاوی روغن کنجد در ۲۸ روز با (P<0.002) و در ۴۲ روز با (P<0.03) و در ۵۶ روز با (P<0.005) آستانه درک درد را در مقایسه با رژیم معمولی، افزایش داده است (نمودار ۱).

اثر رژیم غذایی حاوی روغن کنجد بر تست فرمالین: تست آماری L.S.D بصورت مقایسه Post hoc نشان داد که رژیم حاوی روغن کنجد در ۲۸ روز با (P<0.0001) و در ۴۲ روز با (P<0.0003) و در ۵۶ روز با (P<0.0001) در فاز اول، در مقایسه با رژیم معمولی، توانسته است بی‌دردی ایجاد کند (نمودار ۲).

همچنین مقایسه آماری L.S.D بصورت Post hoc نشان داد که رژیم حاوی روغن کنجد در ۴۲ روز با (P<0.03) و در ۵۶ روز با (P<0.0005) در فاز دوم باعث ایجاد بی‌دردی شود (نمودار ۳).

بحث

تغذیه با غذا های غنی از اسیدهای چرب، باعث ایجاد تغییراتی در ترکیب شیمیایی غشا نورون‌ها، استروسیت‌ها و الیگودندریت‌ها می‌شود که در نهایت باعث بروز تغییرات رفتاری می‌گردد (۲۷ و ۹). اسید های چرب ضروری و مشتقات آن آزادی و بازجذب نوروترانسمیترها و همچنین هدایت عصبی را تغییر می‌دهند (۲۴). رژیم غذایی حاوی

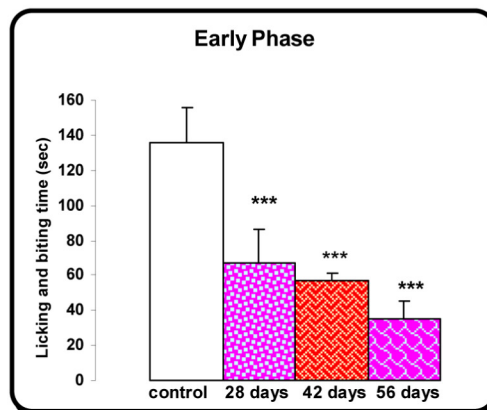


پروستاگلاندین‌ها ترکیباتی هستند که از اسیدهای چرب منشا می‌گیرند (۲۸). آنزیم سیکلواکسیژناز (۲۱) باعث تبدیل آراشیدینیک اسید به PGH_2 می‌گردد و این ترکیب، توسط پروستاگلاندین سنتتاز E_2 به پروستاگلاندین E_2 تبدیل می‌شود (۲۴).

از طرف دیگر روغن کنجد حاوی لسیتین می‌باشد. لسیتین یا فسفاتیدیل کولین از فسفولیپیدها بوده و یکی از اجزای تشکیل دهنده مهم غشا می‌باشد. لسیتین بطور امفوتریک بوده و اسیدهای چرب آن معمولاً $Stearic$ و $Palmitoic acid$ و $Linoleic Acid$ و $Linolenic Acid$ و $Arachidonic acid$ می‌باشد. این مواد در اثر هیدرولیز با اسید رقیق تولید کولین و فسفریک اسید می‌کنند (۱۲). کولین و لسیتین پیش ساز استیل کولین محسوب می‌شود (۲۲). لسیتین بعنوان پیش‌ساز استیل کولین باعث افزایش فعالیت سیستم کولینرژیک می‌شود و اثرات درمانی آن در افزایش فعالیت کولینرژیک مغزی مدت‌هاست که اثبات شده است. سیستم کولینرژیک نقش مهمی در اعمال شناختی، یادگیری و درد دارد (۴ و ۲۳). گزارش شده است که افزایش سطوح استیل کولین در مایع مغزی نخاعی، ایجاد بی‌دردی می‌کند (۸). همچنین معین شده است که بعد از ایجاد زخم‌های دردآور، فعالیت سیستم کولین ارژیک افزایش می‌یابد (۴). بررسی روی مدل‌های حیوانی نشان داده است که فعال شدن گیرنده‌های استیل کولینی نیکوتینیک باعث کاهش درد می‌شود (۱۰، ۷). تزریق آگونیست کولینرژیک به $Intralaminar$ $parafascicularis$ nucleus تالاموسی باعث بی‌دردی می‌شود (۱۳).

متصل شده و کانال یونی کلری را باز می‌کند که در نتیجه انتقالات نوروترانسمیتری کاهش می‌یابد (۲۴). بنظر می‌رسد احتمالاً اسیدهای چرب موجود در روغن کنجد با تسهیل عملکرد گیرنده‌های $GABA_A$ و کاهش انتقالات عصبی، باعث ایجاد بی‌دردی می‌شوند.

E_2 یکی از میانجی‌ها ی مهم در ایجاد درد و التهاب محسوب می‌شود (۱۸). بنابر این با توجه به عمل ویژه PGE_2 ، آنزیم پروستاگلاندین سنتتاز E_2 به عنوان یک هدف برای درمان التهاب و درد بکار می‌رود (۱۹). مشخص شده است که آراشیدینیک اسید آنزیم پروستاگلاندین سنتتاز E_2 قابل القاء را مهار می‌کند. بنظر می‌رسد بار منفی آراشیدینیک اسید با ایجاد پل نمکی روی پروستاگلاندین سنتتاز E_2 باعث مهار آن گردد (۱۹). بنابر این احتمال می‌رود که اسیدهای چرب موجود در رژیم غذایی حاوی روغن کنجد، آنزیم پروستاگلاندین سنتتاز E_2 قابل القاء را مهار نموده و با این کار آستانه درک درد را افزایش دهد.



نمودار ۲: تست آماری نشان داد که رژیم حاوی روغن کنجد در ۲۸ روز با $(P<0.0001)$ و در ۴۲ روز با $(P<0.0003)$ و در ۵۶ روز با $(P<0.0001)$ در فاز اول، در مقایسه با رژیم معمولی، توانسته است بی‌دردی ایجاد کند. $(*** P<0.001, n=7, \text{One-way ANOVA followed by L.S.D test, Mean}\pm \text{SEM})$



منابع

۱- شمس اردکانی محمدرضا، منجمی فریناز، فرجامند فاطمه. بررسی فارماکونوزی دانه گیاه کنجد. مجله پزشکی هرمزگان، سال هفتم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۲: صفحات ۲۱۷-۲۲۲.

۲- صمصام شریف هادی، معطر فریبرز. گیاهان و داروهای طبیعی (مفردات پزشکی)، ۴ جلد دوم، انتشارات روز بهان، تهران، ۱۳۷۱: صفحات ۱۲۸-۱۳۰.

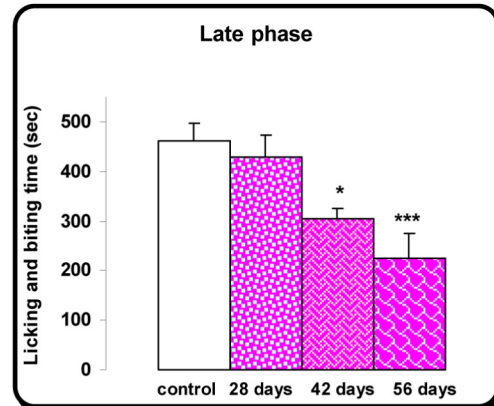
۳ - محمد پور کارگر حسین، احمدی ماندانا، کسمتی مهناز. اثر تزریق داخل صفاقی روغن کنجد بر Fear conditioning درموش سوری ماده. فصلنامه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، سال اول، شماره ۴، تابستان ۸۸: صفحات ۳۳-۴۰.

4- Aldric H, Frederique M. Antagonist of nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) enhances formalin-induced nociception in rats: tonic role of nAChRs in the control of pain following injury. *Brain Research*. 2001; 888: 102-106.

5- Artainsdo I, Horrobin DF, Stenfors C. Changes in dietary Fatty acids alter phospholipid fatty acid composition in selected regions of rat brain. *Prog- Neuro-Psychopharmacol & Biol.Psychiat*. 1998; 22:1007-1021.

6- Bacre S.M, Francosls M. The effect of dietary linolenic acid on composition of nerve membrane and enzymatic activity and amplitude of electrophysiological parameters resistance to positions and performance of task in rat. *J Nurt.* , 1989; 119: 1880 – 1892.

7- Bendich A, Brock PE. Rational for the introduction of long chain polyunsaturated fatty acid and concomitance increase in the level of vitamin in infant formulas . *J Vit.nutrRes*. 1997; 67-131.



نمودار ۳: تست آماری نشان داد که رژیم حاوی روغن کنجد در ۴۲ روز با ($P < 0.03$) و در ۵۶ روز با ($P < 0.0005$) در فاز دوم توانسته است بی‌دردی ایجاد کند.

(* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, $n=7$, One-way ANOVA followed by L.S.D test, Mean \pm SEM)

لذا به نظر می‌رسد که لسیترین موجود در روغن کنجد، با تسهیل سنتز استیل کولین و آزادی آن و در نتیجه فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینیک، باعث کاهش درد گردد. هم‌چنین لسیترین می‌تواند مقدار کلسترول را در انسان و خرگوش‌های هیپرکلسترولمی کم کند (۲۰) و کاهش کلسترول باعث تغییر سیالیت غشاء شده و فعالیت گیرنده‌ها و کانال‌ها را تحت تأثیر قرار دهد (۲۹).

علاوه بر این، آنزیم‌های مغزی تحت اثر رژیم غذایی قرار می‌گیرند. مثلاً فعالیت استیل کولین استراز بوسیله لیپیدهای رژیم غذایی تعدیل می‌گردد (۶). لذا روغن کنجد می‌تواند با تعدیل فعالیت استیل کولین استراز مغزی و در نتیجه افزایش زمان اثر گذاری استیل کولین بر کانال‌ها، باعث افزایش آستانه درک درد گردد. بنابر این می‌توان گفت که روغن کنجد به عنوان یک ماده کاهنده درد در رژیم غذایی می‌تواند استفاده شود و هم‌چنین با توجه به اینکه به عنوان حلال بکار می‌رود، و می‌تواند بر حافظه نیز موثر باشد (۳)، باید در کارهای فیزیولوژیک و تحقیقاتی اثرات آن در نظر گرفته شود.



- MnichSJ, Veenhuizen AW, Monahan JB and etal. Characterization of a monoclonal antibody that neutralizes the activity of PGE₂. *J Immunol.* 1995; 4437-44.
- 19- Ourishi O, Mancini GA, Riendeau D. Inhibition of inducible PGE₂ synthase by 15-delta 12,14 PGJ₂ and polyunsaturated fatty acids. *Biochemical Pharmacology.* 2002; 1183-1189.
- 20- Polichetti E, Janisson A, de la Porte PL, Portugal H, Léonardi J, Luna A, La Droite P, Chanussot F. Dietary polyenyl phosphatidyl choline decreases cholesterolemia in hypercholesterolemic rabbits: role of the hepato-biliary axis. *Life Sci.* 2000; 67: 2563-76.
- 21- Remington A. *The science and practice of pharmacy.* 19th ed. Philadelphia: Easton Mack; 1995.
- 22- Reynolds JEF. *Matindal the extra pharmacopoeia.* 20th edition. pharmacological press. 1989, 1583-1258.
- 23- Shu YC, Tomoe M E. Administration of phosphatidyl choline increase brain acetylcholine concentration and improves memory in mice with dementia. *Nutr.* 1995; 251:484-9
- 24 Thoren S, Jakobsson PJ. Coordinate and up-and down regulation of glutathione-dependent PGE synthase and cyclooxygenase-2 in A549 cells. *Euro J Biochem.* 2000; 267: 6428-34.
- 25- Tutin TG, Heywood VH, Burges NA, et al. *Flora Europaeae, Vol III* Cambridge: Cambridge University press; 1972.
- 26- Tyler VE, Brady LR, Robbers EJ. *Pharmacognosy.* 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988.
- 27- Witt MR, Nielsen M. Characterization of the influence of unsaturated free fatty acids on brain GABA/benzodiazepine receptor binding in vitro. *Neurochem.* 1994; 62(4): 1432-9.
- 28- Yhuda S Rabinovits S, David I. Modulation of learning and Neural membranes composition in the rat by essential acid preparation time. *Cars analysis neuro chemical Res.* 1998; 23(5): 627-634.
- 8- Blommers J, De Lange-De Klerk ES, Kuik DJ and etal. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: A randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187:1389– 1394.
- 9- Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *Nutr Health Aging.* 2004; 8(3): 163-74.
- 10- Chiari A, Tobin J , Pan H., Hood D, Eisenach J. Sex differences in cholinergic analgesia I: a supplemental nicotinic mechanism in normal females. *Anesthesiology.* 1999; 91: 1447–1454.
- 11- Conquer JA, Martin JB, Tummon I, et al. Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males. *Lipids.* 2000; 35: 149 –154.
- 12- Cooper J .*The cell and molecular approach.* Second edition. ASM Press. Washington DC.2000, 469-517.
- 13- Harte Se, Hoot MR, Borszcz GS. Involvement of the intralaminar parafascicular nucleus in muscarinic-induced antinociception in rats. *Brain Res* 2004;1019: 152-61.
- 14- Hwang J, Hwang K, Leem J, Park P, Han S, Lee D. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology.* 1999; 90:492–499.
- 15- Kamand A, Patterson D. *Lipids.* department of food science. Swedish university of agriculture. 1995; 30: 499-505
- 16- Lopez MFJ, Navarete VG, et al Palmitic acid analogues exhibiting antinociceptive activity in mice. *Pharmacol Soc.* 2007; 50: 75-77.
- 17- Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 996–998 .