

## اثر تزریق درون بطن-مغزی عصاره الکلی سرشاخه های گلدار علف چای (Hypericum perforatum) در بروز رفتار ناشی از احساس ترس در حضور پنتیلین تترازول (PTZ) در رت نر بالغ

صبریه قیطاسی\*، غلامحسین واعظی، کیوان کرامتی

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان

تاریخ پذیرش: 88/8/2

تاریخ دریافت: 88/4/8

### چکیده

**مقدمه:** ترس یک پاسخ دفاعی فیزیولوژیک است که در برابر خطر حاد بروز می کند. از دیر باز اضطراب و ترس از جمله مباحث مهم روان شناختی بوده و برای کنترل آن راه حل ها و داروهای مختلفی ارائه شده است. از آن جا که گیاهان دارویی نقش مهمی در درمان بیماری ها دارند و در مقایسه با داروهای شیمیایی عوارض ملایم تری ایجاد می کنند، در این پژوهش تاثیر گیاه علف چای بر رفتار ترس مورد بررسی قرار گرفته است.

**مواد و روش ها:** در تحقیق حاضر حیوانات تحت آزمایش به 5 گروه تقسیم گردید. گروه سالیین (1 μlit) به عنوان گروه کنترل، دو گروه عصاره الکلی گیاه علف چای در دوزهای (20, 10 μg/rat) که درون بطن-مغزی (i. c. v) تزریق گردیدند. چهارم گروهی که پنتیلین تترازول (PTZ) را به صورت درون صفاقی (i. p) به میزان (20 mg/kg) دریافت کرده بود به عنوان گروه کنترل مثبت و گروهی که علاوه بر PTZ یک دوز 10 μg/rat از عصاره را نیز دریافت کرده بود. دستگاه استریوتاکس برای جراحی و دستگاه Plus-maze برای ارزیابی رفتار ترس در جانوران استفاده گردید.

**یافته های پژوهش:** مقایسه دو گروه آزمایشی عصاره با گروه کنترل (سالیین) نشان داد که دوز 10 μg/rat و دوز 20 μg/rat با (P<0,0001) باعث افزایش معنی دار در درصد ورود موش ها به بازوی باز (OAE%) دستگاه پلاسمیز گردید. عصاره شاخص (OAE%) را نسبت به PTZ افزایش معنی داری داده بود.

**بحث و نتیجه گیری:** نتایج حاصله بیانگر آن است که گیاه علف چای می تواند با تاثیر بر سیستم سروتونریک و گاباتریک در کاهش رفتار ترس دخیل باشد. و ترس ناشی از PTZ را کاهش دهد.

**واژه های کلیدی:** عصاره علف چای، ترس، پنتیلین تترازول، رت، تزریق درون بطن - مغزی (i.c.v)

## مقدمه

گیاه علف چای (*Hypericum perforatum*) گیاهی علفی و پایا، بدون کرک با ریشه های نا به جا، به ارتفاع 110-10 سانتیمتر با ساقه ای افراشته، دارای انشعابات انبوه و مجتمع، برگ ها مستقر بر روی دو ردیف موازی طولی به شکل انگشتی، تخم مرغی، سرنیزه ای یا بیضوی کشیده، بدون کرک، تقریبا بدون دم برگ و دارای نقاط براق است. گل ها به رنگ زرد درخشان مجتمع در گل اذین وسیع پانیکولی بوده شامل نقاط سیاه در لبه گلبرگ ها است. خامه سه شاخه و تعداد دسته های برچه ها سه عدد است میوه کپسول تخم مرغی تا هرمی شکل با خطوط پشتی و وزیکول هایی در حاشیه می باشد، (1). نام عمومی آن (St. John, s wort) است. ابتدا در کشور یونان 4 گونه از آن شناسایی شد و اکنون حدود 400 گونه در جهان دارد. قسمت مورد استفاده این گیاه سرشاخه های گلدار گیاه تازه یا خشک و نیز گل های تازه گیاه است. در این تحقیق ما از سر شاخه ها و اندام هوایی خشک شده این گیاه استفاده کردیم.

گل های گیاه دارای مقداری ماده هایپیرسین می باشد و ساقه و برگ آن نیز دارای تانن است. همچنین دارای موادی چون کولین، ساپونین، روتین، گلیکوزید، پکتین و آلکالوئید ها می باشد. این گیاه دارای رنگدانه قرمز رنگی است به نام هایپیرسین که حساسیت به نور ایجاد می کند. در طب سنتی علف چای به عنوان داروی ضد افسردگی، آرام بخش، مدر، ضد رماتیسم، ضد نفرس و ضد اسپاسم های مزمن گوارشی کاربرد داشته و همچنین در ضد عفونی و درمان زخم ها نیز استفاده می شده است. (۲،۳)

اثرات آنابولیکی ضد التهابی، ضد باکتریایی، ضد ویروسی، پروتئین سازی، مهار کنندگی cAMP فسفودی استرازی، تغییر نفوذپذیری مویرگ ها، ضد آریتمی، گشاد کنندگی عروق کرونر، تغییر قدرت و سرعت انقباض قلب توسط این گیاه، بیشتر به خاطر فلانوییدهای موجود در گیاه است. هایپیرسین دارای اثر مهار کنندگی بر آنزیم منو آمین اکسیداز (MAO) است و با مهار غیر قابل برگشت این آنزیم به عنوان یک داروی ضد افسردگی عمل می کند. اثر مهاری آن

بر روی MAO-A بیشتر از MAO-B می باشد. MAO آنزیمی است که از باز جذب نوروترانسمیتر های سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین جلوگیری می کند، (۴،۵). اثر ضد ویروسی قوی هایپیرسین به خصوص علیه رترو ویروس ها حاکی از اثر مهار رپلیکاسیون ویروس توسط این ماده است. تحقیقات نشان می دهد که هایپیرسین با مهار رپلیکاسیون ویروس توانسته است عفونت هپاتیت B را در اردک کنترل کند. (۷،۶)

علف چای بیش از 2000 سال است که به عنوان داروی ضد افسردگی طبیعی به کار می رود. در امریکا دومین گیاه پر فروش به حساب می آید. این گیاه اثرات مختلف بر روی رسپتور های دیواره سلولی و مراحل مختلف آنزیماتیک اعصاب می گذارد مثلا عصاره آن تمایل بالایی برای گیرنده های گابا A و گابا B دارد و همانند گیرنده های بنزودیازپینی عمل می کند، (۸،۹). این گیاه همانند داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (امی تریپتیلین، ایمپرامین) عمل کرده و اثر سروتونین را با بلوکه کردن باز جذب این نوروترانسمیتر در پایانه های پیش سیناپسی افزایش می دهد و باعث کاهش افسردگی و اضطراب می شود. (10)

ترکیبات موجود در گیاه: گل های گیاه دارای 2400mg/kg هایپیرسین می باشد ساقه، برگ ها و گل های این گیاه دارای مقداری تانن نیز هستند. این گیاه دارای مواد دیگری مانند: کاروتن، ساپونین، کولین، روتین، گلیکوزید، فوبافن، پکتین، بتاسیتوسترول، الکلویید، ویتامین A, C و رنگدانه های متعدد می باشد. روغن ثابت این گیاه شامل گلیسیرید اسیدهای استئاریک، پالمیتیک و میریستیک، سریل الکل، فیتوسترول و دو هیدروکربن می باشد. (1)

مسیرهای تاثیر گذاری پنتیلین تترازول (PTZ) نام نوروپپتید بین المللی است که توسط نورولوژیست امریکایی کشف شد. اثر تشنجی دارد و باعث ایجاد صرع می شود. در سلول های عصبی به عنوان آنتاگونیست گابا مطرح است. در مطالعات الکتروفیزیولوژی مشخص شده که افزایش نفوذپذیری پتاسیم و جریان چند یون را در غشا ایجاد می کند از جمله سدیم و کلسیم که باعث تحریک پذیری غشا

با استفاده از اطلس پاکسینوس واتسون مختصات AP:  $-0,8\text{mm}$  و ML:  $+1,6\text{mm}$  از برگما را محاسبه نموده و در محل ناحیه بطنی مشخص شده کانول راهنما به طول  $3/4\text{mm}$  (تهیه شده از سر سوزن 21) قرار داده می شود و اطراف آن توسط آکريل و منومر دندان پزشکی پر می شود تا به طور محکم و ثابت نگه داشته شود. تزریق عصاره بعد از پنج روز ریکاوری به وسیله یک کانول تزریق Gauge 27 که توسط یک رابط پلی اتیلنی به سرنگ همپلتون متصل بود انجام شد.

تهیه عصاره

گیاه علف چای از استان سمنان منطقه کالپوش شاهرود تهیه گردید و گونه آن مورد تایید جهاد کشاورزی سمنان قرار گرفت و برای عصاره گیری فقط از سرشاخه های گلدار آن استفاده شد. بعد از خرد شدن، گیاه سه روز در اتانول 80 درصد خوابانیده شده و سپس با حذف حلال توسط دستگاه روتاری عصاره الکلی علف چای به دست آمد که پس از تعیین درصد رطوبت و میزان ماده موثر علف چای، در دوزهای مشخص مورد استفاده قرار گرفت. (7)

گروه های آزمایشی

در این تحقیق حیوانات به 5 گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه اول: گروه کنترل با سالین می باشد که در آن ( $n=8$ ) بوده و تزریق به صورت i.c.v و به مقدار  $1\ \mu\text{lit}$  انجام شد.

گروه دوم: گروه کنترل مثبت با ماده پنتیلین تترازول (PTZ) که تزریق قبلی از تست و به صورت i.p و به میزان ( $20\text{mg/kg}$ ) صورت گرفت. ( $n=8$ )

گروه سوم و چهارم: گروه تجربی تحقیق که دوزهای 10 و 20 میکروگرم عصاره علف چای به ازای هر موش به صورت i.c.v بوده که تزریق شد. ( $n=8$ )

گروه پنجم: گروه تجربی که دوز موثر عصاره ( $10\ \mu\text{g/rat}$ ) را به صورت i.c.v و PTZ را نیز به صورت i.p دریافت کرده بود.

نورون می شود. از PTZ به عنوان داروی ایجاد صرع استفاده می شود و همچنین داروی ایجاد کننده اضطراب است. این ماده بیشترین تاثیر را بر روی گابا دارد. و چندین ترکیب برای تحریک سروتونین ( $5\text{-HT}_1\text{A}$ ,  $5\text{-HT}_3$ )، گیرنده گلوتامات (NMDA)، گلیسین و کانال های کلسیمی نوع L است. از PTZ برای درمان سندرم داون هم استفاده می شود چرا که در بازسازی حافظه و هوش و یادگیری نقش دارد. (11)

بر اساس پژوهشی مشخص گردید که تزریق 30 میلی گرم از PTZ به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی، افزایش مقادیر خارج سلولی گلوتامات و آسپاراتات را در آمیگدال و قشر پیشانی به دنبال دارد. (11، 12). همچنین در جریان پژوهش دیگر نشان داده شد که قابلیت برداشت سیناپسی گلوتامات در موش های صحرایی کیندل شده توسط PTZ کاهش می یابد. و مشخص شد که PTZ از طریق اتصال به جایگاهی در گیرنده های GABA مهار ناشی از این گیرنده ها را مختل می سازد و لذا موجب بروز ترس و تشنج می شود جایگاه مذکور ویژه اتصال پیکروتوکسین می باشد. (12)

### مواد و روش ها

برای انجام این تحقیق از موش های بزرگ آزمایشگاهی (Rat) نر بالغ از نژاد ویستار) با میانگین وزنی  $180\pm 20$  گرم استفاده گردید. حیوانات از انیستینو رازی کرج خریداری شده و به حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان منتقل شد. محل نگهداری حیوانات از نظر شرایط فیزیکی دارای دوره روشنایی تاریکی 12 ساعته و دمای  $22\pm 2$  درجه سانتیگراد بدون آلودگی صوتی بوده و تغذیه حیوانات به وسیله خوراک مخصوص موش (پلت) که از شرکت سهامی خوراک دام طیور پارس تهیه شد انجام گرفت.

روش جراحی:

پس از بیهوشی با داروی بیهوشی کتامین و زایلزین بر اساس وزن حیوان به صورت داخل صفاقی، موش در دستگاه استریوتاکس فیکس شده و پوست روی جمجمه از ناحیه بین دو چشم تا انتهای استخوان پس سری شکاف داده شد. پس از تعیین نقاط برگما و لاند

تست رفتاری

برای ارزیابی رفتار ترس از دستگاه پلاسمیز استفاده گردید. دستگاه پلاسمیز استاندارد برای تعیین میزان ترس و اضطراب در رت طراحی شده است که از جنس جوب دارای دو بازوی باز و دو بازوی بسته است که بازوی بسته دیواره های بلندی دارند. ابعاد بازوی باز و بسته هر کدام جداگانه 10×50 cm و در دو طرف انتهایی بازوی بسته دیواره ای به بلندی 40cm داشته و انتهایی بازوی باز لبه ای به ارتفاع 1cm از جنس شیشه نصب گردیده است. بازوی بسته معرف امنیت و بازوی باز معرف میزان جستجوگری است، (13). بعد از پنج دقیقه از تزریق عصاره موش ها در محدوده مرکزی دستگاه قرار داده می شوند. در مدت پنج دقیقه که حیوان آزادانه در قسمت های مختلف ماز حرکت کرد پارامترهای زیر به روش مشاهده با کرنومتر اندازه گیری شد.

- 1- تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز و بسته می شود
  - 2- مدت زمانی که حیوان وارد بازوی باز و بسته می شود
- کارهای بافت شناسی

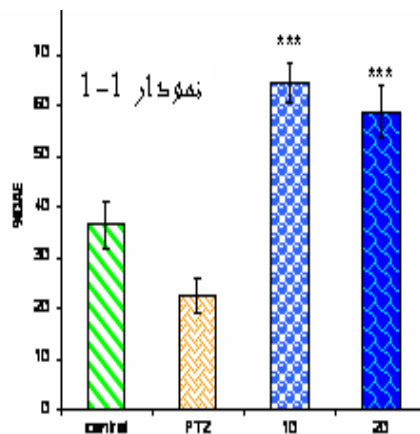
در پایان آزمایش ها یک میکرولیتر بلودومیتیلن به داخل کانول تزریق شد. سپس رت ها توسط کلروفورم کشته شدند و مغز آن ها خارج و در فرمالین ده درصد قرار گرفتند تا بافت مغزی کاملا ثابت شود. سپس مغزهای تثبیت شده مورد بررسی قرار گرفت. فقط رت هایی که کانول تزریق در داخل بطن قرار

گرفته بود در تجزیه و تحلیل آماری دخالت داده شدند.

آنالیز آماری نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده و آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS و آنالیز واریانس یک-طرفه -one-way anove و تست post hock Tukey انجام گردید.

یافته های پژوهش

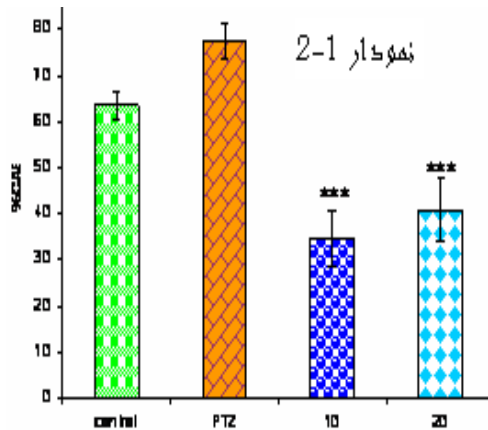
نمودارهای به دست آمده بر اساس نتایج آماری نشان دهنده اختلاف معنی دار میانگین بین گروه های تجربی و کنترل بوده است. علامت \* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح  $P < 0.05$  برای هر گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل است. بر اساس نتایج حاصل از آزمایشات مشاهده گردید. دوزهای 10g/rat و 20  $\mu$ g/rat در شاخص (%OAE) نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری ( $P < 0.0001$ ) را نشان دادند. نمودار(1-1) که درصد ورود به بازوی باز را نشان می دهد مشخص می کند که دوزهای 10  $\mu$ g/rat و 20  $\mu$ g/rat نسبت به گروه کنترل(سالین) افزایش معنی داری را نشان دادند. طبق این نتایج عصاره در دو دوز 10 و 20  $\mu$ g/rat ترس را کاهش داد. گروه های تزریقی با دوزهای 20  $\mu$ g/rat و 10  $\mu$ g/rat عصاره و گروه کنترل(سالین) نسبت به گروهی که PTZ دریافت کرده بود. افزایش معنی داری را نشان دادند ( $P < 0.0001$ ) در واقع در این گروه ها درصد ورود به بازوی باز افزایش یافته بود و این افزایش نسبت به گروه PTZ معنی دار بود. که این نتایج نشان می دهد که عصاره علف چای، ترس را کاهش داده بود.(نمودار 1-1)



نمودار 1-1. مقایسه میانگین و انحراف معیار گروه های تجربی دریافت کننده دوز های مختلف عصاره علف چای (20  $\mu$ g/rat و 10  $\mu$ g/rat) و گروه دریافت کننده PTZ با گروه کنترل(سالین) در درصد ورود به بازوی باز (%OAE) ( $P < 0.0001$ , \*\*\*) (N=8)

گروه های تزریقی با دوزهای 10µg/rat, 20µg/rat عصاره و همچنین گروه کنترل (سالین) نسبت به گروهی که PTZ دریافت کرده بود کاهش معنی داری را در شاخص (CAE%) نشان دادند ( $P < 0.005$ ). در واقع این دو دوز تزریقی از عصاره باعث کاهش ورود به بازوی بسته شدند و در مقایسه با PTZ رفتار ترس را کاهش دادند. (نمودار 1-2)

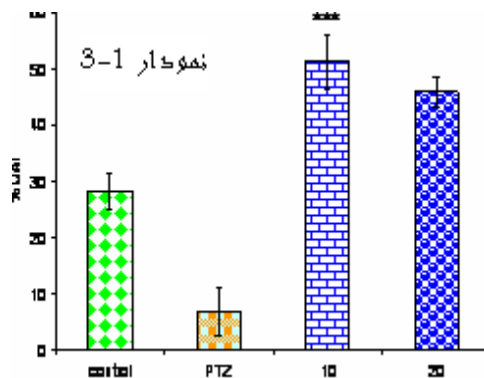
اما درصد ورود به بازوی بسته (CAE%) در گروه کنترل نسبت به دوزهای تزریقی شده کاهش معنی داری را در شاخص مورد نظر ( $P < 0.0001$ ) نشان داد. دوزهای 10 µg/rat و 20 µg/rat دارای کاهش معنی داری نسبت به گروه سالین بودند یعنی درصد ورود به بازوی بسته در این دوزها کاهش پیدا کرده بود که باز دلیلی بر کاهش ترس است.



نمودار 1-2. مقایسه میانگین و انحراف معیار گروه های تجربی دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره گیاه علف چای (10 و 20 µg/rat) و گروه دریافت کننده PTZ با گروه کنترل (سالین) در درصد ورود به بازوی بسته (CAE%) ( $P < 0.0001$ , \*\*\* , N=8)

گروه های تزریقی با دوزهای 10 µg/rat, 20µg/rat عصاره و همچنین گروه کنترل (سالین)، نسبت به گروهی که PTZ دریافت کرده بود افزایش معنی داری در شاخص (OAT%) را نشان دادند. در واقع این دو دوز تزریقی از عصاره باعث افزایش در زمان اقامت در بازوی باز شدند و در مقایسه با PTZ عصاره رفتار ترس را کاهش داد. (نمودار 1-3)

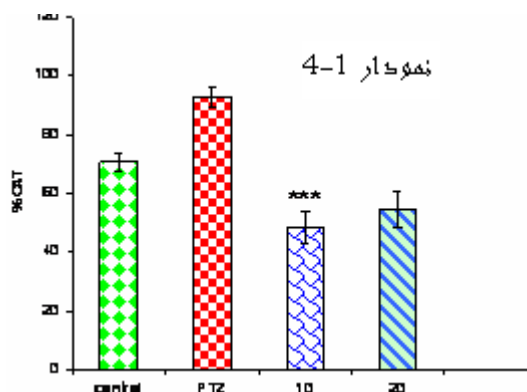
طبق نمودار 1-3 مشخص گردید که در شاخص (OAT%) یازمان سپری شده در بازوی باز دوز (10µg/rat) نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داد ( $p < 0.0001$ ). و دوز 20 µg/rat نیز باعث افزایش زمان سپری شده در بازوی باز شد. در کل می توان گفت که عصاره سبب کاهش رفتار ترس شد و زمان سپری شده در بازوی باز را افزایش داد.



نمودار 1-3. مقایسه میانگین و انحراف معیار گروه های تجربی دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره گیاه علف چای (10 و 20 µg/rat) و گروه دریافت کننده PTZ با گروه کنترل (سالین) در درصد زمان سپری شده در بازوی باز (OAT%) ( $P < 0.0001$ , \*\*\* , N=8).

می دهد که گروه های تزریقی با دوزهای 10 و 20  $\mu\text{g}/\text{rat}$  عصاره و گروه کنترل، نسبت به گروهی که PTZ دریافت کرده بود کاهش معنی داری در زمان سپری شده در بازوی بسته را نشان دادند، که باز نشان دهنده این است که عصاره ترس را کاهش داده است.

نمودار 1-4 مشخص می کند که دوز 10  $\mu\text{g}/\text{rat}$  نسبت به سالیین کاهش معنی داری را نشان داد. ( $P < 0,0001$ ) و دوز سوم یعنی 20  $\mu\text{g}/\text{rat}$  نیز باعث کاهش زمان سپری شده در بازوی بسته (%CAT) می شود. در کل عصاره زمان سپری شده در بازوی بسته را کاهش داد. نتایج نشان



نمودار 1-4. مقایسه میانگین و انحراف معیار گروه های تجربی دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره علف پای (10 و 20  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) و گروه دریافت کننده PTZ با گروه کنترل (سالیین) در درصد زمان سپری شده در بازوی بسته (%CAT) ( $N=8$ ,  $*** P < 0,0001$ )

### بحث و نتیجه گیری

رفتن این نوروترانسمیتر در محل سیناپس باعث افزایش حالت آرامش و کاهش رفتار ترس، افسردگی و اضطراب می شود پس احتمالاً اثر ضد ترس عصاره گیاه علف پای به دلیل وجود هایپرین می باشد، (7). از طرف دیگر در پژوهش های متعدد معلوم شده است که هایپرین موجود در عصاره گیاه علف پای دارای این خاصیت است که از باز جذب سروتونین در محل شکاف سیناپسی جلوگیری می کند. و دارای خاصیت (SSRIS) (Serotonin Specific Reuptake Inhibitors) است. پس با توجه به این مطالب می توان احتمال داد که اثر کاهش ترس را که این گیاه از خود نشان می دهد به دلیل افزایش نوروترانسمیتر سروتونین در محل شکاف سیناپسی تحت تاثیر این گیاه باشد. در واقع افزایش سروتونین خود دلیلی بر کاهش ترس و اضطراب و افسردگی است و این گیاه همانند داروهای ضد اضطراب از قبیل پروزاک عمل می کند. (3,9)

با توجه به مطالعات انجام شده، گیرنده های پیش سیناپسی و پس سیناپسی سروتونین، مخصوصاً دو نوع

طبق این نتایج می توان گفت که عصاره گیاه علف پای ترس را کاهش می دهد. و دوز موثر این گیاه (10  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) می باشد که در هر چهار مورد درصد ورود به بازوی باز و بسته و همچنین مدت زمان حضور در این دو بازو تفاوت معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد. چون در این زمینه تحقیقی به صورت تجربی انجام نشده مقایسه با دیگر تحقیقات ممکن نبود.

برای توجیه احتمالی شاید بتوان عنوان کرد گیاه علف پای دارای ماده ای به نام هایپرین است. طبق تحقیقات انجام گرفته هایپرین فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO) را مهار می کند. و این اثر را بیشتر روی MAO-A دارد که طبق تحقیقات نقش موثری در رفتار اضطراب و افسردگی دارد. MAO باعث تجزیه نوروترانسمیتر سروتونین شده و میزان سروتونین را در محل سیناپس کاهش می دهد. سروتونین به وسیله MAO به 5- هیدروکسی ایندول استیک اسید 5-HIAA تبدیل می شود. (5)

با مهار این آنزیم میزان نوروترانسمیترهایی چون سروتونین در شکاف سیناپسی افزایش می یابد و بالا

از گیرنده های سروتونین (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>) در فرایند اضطراب و افسردگی نقش دارند. و با توجه به مطالب بالا احتمال می رود عصاره علف چای با افزایش نوروترانسمیتر سروتونین در محل شکاف سیناپسی باعث فعال شدن این گیرنده ها شده، و در کاهش اضطراب و ترس و ایجاد آرامش نقش داشته باشد. (۳،۴)

بر اساس گزارش ها مشخص شده است که گیرنده های سروتونین و به خصوص گیرنده (5-HT<sub>2C</sub>) در بازولترال (Basolateral = BA) و همچنین در هسته های مرکزی آمیگدال در رفتار ترس نقش مهمی دارند و با توجه به اینکه آمیگدال مرکز اصلی رفتار ترس است و گیرنده های سروتونین در این بخش زیاد است احتمال دارد که عصاره گیاه توانسته باشد با افزایش سروتونین و اثر بر این گیرنده ها ترس را کاهش دهد. (10)

طبق تحقیقات معلوم شده که این گیاه دارای ترکیباتی به نام فلانوئید است و این فلانوئیدها دارای خاصیت ضد افسردگی و آرامش بخشی بوده؛ در واقع مشخص شده است که فلانوئیدها در گیاه علف چای محور (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal) HPA را مهار می کنند و این محور در استرس و اضطراب فعال می شود. پس با مهار این محور اضطراب نیز کاهش می یابد، (14). در مطالعات مشخص شده که گیاه علف چای بر روی گیرنده های گابا A, B موثر است و اثری همانند بنزودیازپین ها داشته و باعث آرامش و کاهش اضطراب می گردد. در واقع بنزودیازپین ها راه های گابا را تحریک می کنند که سبب فعال شدن گیرنده های گابا در لوکوس سرولوس می شوند و فعالیت این هسته را کاهش می دهند. با

کاهش فعالیت این هسته که جایگاه اصلی ترشح نورآدرنالین است سطح نورآدرنالین که یک نوروترانسمیتر دخیل در واکنش جنگ و گریز و ترس است کاهش می یابد و جلو افزایش استرس، اضطراب و ترس گرفته می شود. و شاید عصاره از این طریق باعث کاهش اضطراب و ترس شود، (13). چون در این تحقیق ما از PTZ هم به عنوان گروه کنترل مثبت استفاده کردیم و دوز مورد استفاده عصاره گیاه بر روی PTZ موثر بود پس با دانستن مسیری که PTZ بر آن ها موثر است می توانیم نقش و عملکرد عصاره گیاه علف چای را شناسایی کنیم.

بر اساس نتایج این تحقیق احتمال دارد که عصاره علف چای با ممانعت از اتصال PTZ به جایگاه پیکروتوکسین موجود در گیرنده های گابا، مانع القاء ترس توسط آن شود که تأیید این نظر نیاز به پژوهش های دیگری دارد. بر اساس نوعی بررسی نشان داده شد که PTZ غلظت یون کلسیم درون سلولی را افزایش می دهد. و مشخص شده که در این افزایش غلظت، گیرنده های NMDA نقش دارند از سوی دیگر مشخص شده که افزایش کلسیم در سلول مانع از بروز اثرات مهار کننده ناشی از گابا می شود، (12، 13). با مد نظر قرار دادن نتایج حاصل از تحقیقات مختلف، می توان این چنین نتیجه گیری نمود که احتمالاً عصاره گیاه علف چای به واسطه مهار گیرنده های NMDA، از افزایش غلظت یون های کلسیم درون سلولی جلوگیری می کند که به دنبال این اثر، مهار حاصل از گابا به سلول عصبی تشدید و به این ترتیب از القاء ترس ناشی از PTZ ممانعت می شود.

## References

- ۱- Wich M. Herbal druge and phytopharmaceutical . London Press CRC ۱۹۹۴.p. ۲۷۳-۵ .
- ۲- Kasper S. Hypericum perforatum: a review of clinical studies. Pharmacopsychiatry 34 Suppl. View Record in Scopus ۲۰۰۱;۴۷:s۵۱-s۵۵ .
- ۳- Alan L, Miller ND, StJohn's wort. Hypericum perforatum: clinical effects on depression and other conditions. Alternative Medicine Review ۱۹۹۸;۳(۱):۱۸-۲۶.
- ۴- Muller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli, M, Schafer C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of Hypericum extract. Pharmacopsychiatry ۳ Suppl ۱۹۹۸;۳(۱):۱۶-۲۱.
- ۵- Suzuki O, Katsumata Y, Oya M. Inhibition of MAO by Hypericin . Planta Medica ۱۹۸۴;۵۰(۳):۲۷۲-۴.
- ۶- Moraleda G, Jilbert AR, Aldrich CE. Inhibition of duck hepatitis-B virus replication by Hypericin . Antiviral Research ۱۹۹۳;۲۰(۳):۲۳۳-۴۷.
- ۷- AU Wagner-H, Bladt-S. Pharmaceutical quality of Hypericum extracts. J-Geriatri-Psychiatry-Neurol ۱۹۹۴;۷(۱):s۶۵-۷۰ .
- ۸- Lapke C. GABA in Hypericum perforatum L. and in other herbal drugs . Amino Acids ۱۹۹۵;۹:۵۵-۶۰ .
- ۹- Muller WE, Rolli M, Schafer C, Hafner U. Effects of Hypericum extract (LI ۱۶۰) in biochemical models of antidepressant activity. Pharmacopsychiatry ۱۹۹۷; ۲:۱۰۲-۷.
- ۱۰- Mcaër E, Delalleau B, Boyer PA. Bodinat Christian de. receptor, Serotonin, ۵-HT<sub>2</sub>C. Parsi; Physiology Med Sci ۲۰۰۵;۲۱:۸۸۸-۹۳.
- ۱۱- Jung ME, Lal H, Gatch MB. The discriminative stimulus effects of pentylenetetrazol as a model of anxiety: recent developments. Neurosci Biobehav Rev ۲۰۰۲;۲۶(۴):۴۲۹-۳۹.
- ۱۲- Ren-Qi Huang, Cathy L, Bell-Horner, Mohammed I Dibas, Douglas F Covey, John A, et al. Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant  $\gamma$ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptors. Mechanism And Site of Action ۲۰۰۴; ۲۹۸(۳):۹۸۶-۹۵.
- ۱۳- Lister RQ. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. J Psycharmacology ۱۹۸۷; ۹۲:۱۸۰-۵.
- ۱۴- Butterweck V, Hegger M, Winterhoff H. Flavonoids of St. John's Wort reduce HPA axis function in the rat. Planta Med ۲۰۰۴; ۷۰(۱۰):۱۰۰۸-۱۱.





## Effects of Intracerebroventricular Injection of Alcoholic Extract of *Hypericum Perforatum* on Fear Behavior in Presence of Pentylentetrazole (PTZ) in Adult Male Rat

Gheitasi1 S\*, Vaezi Gh, Keramati K

(Received: 29 Jun, 2009

Accepted: 24 Oct, 2009)

### Abstract

**Introduction:** Fear is a biologic response that protects animals from acute danger. Fear and anxiety are important subjects in psychological science. Different mechanisms and drugs have been introduced for their control and therapy. Herbal drugs have mild effects on fear and are more sedative than chemical drugs. Therefore, the researchers tried to test them on medical treatments, especially on those associated with panic and anxiety.

**Materials & Methods:** In this research, the effect of intracerebroventricular (I. C. V) microinjection of *Hypericum perforatum* on fear was studied. Animals were divided into 5 groups: saline, pentylentetrazole (PTZ) 20mg/kg as positive control (i.p) and two groups that received 10, 20µg/rat alcoholic extraction of H perforatum (ICV) respectively, and one group that received 10µg/rat alcoholic extraction of H. perforatum (ICV) and PTZ (i.p). A cannula was placed into lateral ventricle by

stereotaxic apparatus. After the recovery period, elevate plus maze was used for evaluation of the fear.

**Findings:** Open arm entries percentage (%OAE) and open arm time percentage (%OAT) were evaluated. The results showed that 10 µg/rat and 20 µg/rat doses increased %OAE and %OAT significantly. (P<0001)

**Discussion & Conclusion:** We concluded that alcoholic extraction of H. perforatum is an effective drug in fear reduction. It probably acts on serotonergic and gabaergic system and decreases their re-uptakes and reduces the fear caused by PTZ.

**Keywords:** extract of hypericum perforatum, fear, pentylentetrazole, rat, intracerebroventricular injection

Dept of Biology ,Faculty of Sciences, Islamic Azad University of Damghan, Semnan, Iran

\*(corresponding author)

*Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences*