مقاله پژوهشی

بررسی اثر اسانس گشنیز بر پرش‌های القاء شده با نالوکسان در موش‌های سوری وابسته به مورفین

شهرام سقایی *، سعید عباسی ملکی

گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۳/۱۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۷/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: گشنیز خواص مختلف فارماکولوژیک همچون اثرات ضد درد، ضدالتهاب و ضد استرس را دارا است. ازاین‌رو، در این مطالعه اثر اسانس گشنیز بر پرش‌های القاء شده با نالوکسان در موش‌های سوری وابسته به مورفین بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۶۰ موش سوری نر آلبینو استفاده شد. حیوانات به ۱۰ گروه ۶ تایی شامل گروه‌های کنترل یا حامل (۱۰ml/kg,i.p.)، کلونیدین (۳/۵mg/kg,i.p.) و دوزهای مختلف اسانس گشنیز (۴۰۰،۶۰۰ mg/kg,i.p. و ۸۰۰) تقسیم‌بندی شدند. برای ایجاد تولرانس و وابستگی به مورفین، موش‌ها توسط برنامه ۴ روزه مورفین (به ترتیب برابر ۵۰ mg/kg,i.p.، ۵۰، ۷۵ و ۵۰) را دریافت نمودند. در روز آخر موش‌ها بعد تزریق تک‌دوز مورفین (۵۰ mg/kg,i.p.)، نالوکسان (۵ mg/kg,i.p.) را دریافت نموده و تعداد پرش آن‌ها در طی ۳۰ دقیقه ثبت شد.

نتایج: نتایج نشان داد که تمام دوزهای اسانس گشنیز و کلونیدین در مقایسه با گروه کنترل در هر دو مرحله تولرانس و وابستگی سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مورفین می‌شوند (P<۰/۰۰۱). همچنین، در مرحله تنها دوز بالا (۸۰۰ mg/kg) و هر سه دوز اسانس به ترتیب بهتر از کلونیدین سبب کاهش تعداد پرش در مراحل تولرانس و وابستگی شدند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه احتمالاً لینالول موجود در اسانس گشنیز سبب کاهش تعداد پرش در مراحل تولرانس و وابستگی به مورفین در موش‌های وابسته به آن می‌شود. البته جهت تعیین مکانیسم دقیق گشنیز نیاز به مطالعات بیشتری است.

کلمات کلیدی: گشنیز، مورفین، نالوکسان، وابستگی فیزیکی، تعداد پرش، موش سوری

مقدمه

اوپیوئیدها ازجمله مؤثرترین داروهای ضد درد کنترل‌کننده درد می‌باشند. بااین‌حال، متأسفانه وابستگی فیزیکی به اوپیوئیدها یا تولرانس (تحمل) نسبت به اثرات ضد دردی آن‌ها؛ سبب کاهش مصرف یا به عبارتی محدودیت مصرف بالینی آن‌ها می‌شود. علاوه بر این تضعیف سیستم تنفسی، اثرات آرام‌بخشی و یبوست زایی نیز سبب محدودیت مصرف آن‌ها می‌شود بر این اساس، امروزه جهت غلبه بر تولرانس و وابستگی به اوپیوئیدها از روش‌ها یا داروهای مختلفی استفاده می‌شود (۱ و ۲). دراین‌بین، استفاده از گیاهان دارویی مختلف به دلیل اثرات قابل‌تحمل و یا حداقل عوارض هنوز ازجمله اولویت‌ها است. از سویی، مطالعات بیشتری بر روی سیستم‌ها و یا داروهای کاهنده علائم قطع مصرف مورفین صورت گرفته و یا در حال انجام است. ازجمله مهم‌ترین سیستم‌های دخیل در اعتیاد دارویی می‌توان به سیستم‌های آدرنرژیک، گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک، نیتریک اکساید، گابا ارژیک و سیستم سروتونرژیک اشاره نمود (۸-۳).

دراین‌بین در مطالعات قبلی تأثیر مؤثر بسیاری از عصاره‌ها یا اسانس‌های گیاهی ازجمله؛ گل‌رنگ (*Carthamus tinctorius* L.)، گل سرخ (*Rosa damascena*)، جو دوسر (*Avena sativa* L.)، باریجه (*Ferula gummosa Boiss*)، نوروزک (*Salvia leriifolia*)، گل ساعتی (*Passiflora incarnata* L.)، مرزنجوش اروپایی (*Origanum majorana* L.) و انیسون (*Pimpinella anisum*) بر روی علائم قطع مصرف مورفین بررسی شده است (۱۷-۹).

گشنیز بانام علمی *Coriandrum sativum* گیاهی است علفی که ارتفاعش به ۶۰ سانتی‌متر نیز رسیده و دارای ساقه‌ای راست است. کشت این گیاه در بسیاری از نواحی ایران صورت می‌گیرد. میوه‌های گشنیز حاوی یک درصد اسانس خوش‌بو می‌باشند. ترکیبات مهم این اسانس شامل لینالول به میزان ۶۰ الی ۷۰

*نویسنده مسئول: **شهرام سقایی**، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران Email: shahram.saghaei@yahoo.com

درصد، لیمونن، کامفر، ژرانیول و گاما ترپینن می‌باشند. مطالعات مختلف خواص ضد اسپاسم، آرام‌بخش، ضد درد، ضد نفخ، ضدافسردگی، رفع گاستریت و اسهال، ضد دل‌پیچه، ضد اضطراب و غیره گشنیز را گزارش نموده‌اند (۲۰-۱۸). با توجه خواص فارماکولوژیک اسانس گشنیز (ازجمله خواص ضد درد، ضد اضطراب، ضد اسپاسم، ضدافسردگی، ضد دل‌پیچه و ضد اسهال گشنیز) و نقش هریک از آن‌ها در کاهش وابستگی و تولرانس به اوپیوییدها و از سوئی نبود مطالعه‌ای در خصوص بررسی تأثیر این اسانس بر روی کاهش تولرانس و وابستگی به اوپیوئیدها، هدف مطالعه حاضر بررسی اثر اسانس گشنیز بر پرش‌های القاء شده با نالوکسان در موش‌های سوری وابسته به مورفین بود.

مواد و روش ها

حیوانات

در این مطالعه تجربی از ۶۰ سر موش سوری نر نژاد آلبینو (تهیه‌شده از حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران) با محدوده وزنی ۲۰ الی ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های جداگانه و در دمای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد و دوره ۱۲ ساعته منظم روشنایی- تاریکی نگهداری شدند. در این مدت آب و غذای تجاری (به شکل پلت تجاری) کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفته و از هر حیوان تنها یک‌بار استفاده شد. تمام آزمایش‌ها در طی دوره روشنایی و در محدوده ساعت ۸ الی ۱۴ صورت گرفتند. در بررسی حاضر، تمام اصول اخلاقی مطابق قوانین حمایت و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی و بیانیه‌های دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه (IR.IAUurmia.REC.1396.04) رعایت گردید.

داروها و اسانس مورد مصرف

در تحقیق حاضر از مورفین سولفات (تماد؛ ایران)، نالوکسان هیدروکلراید (تولید دارو، ایران) و کلونیدین هیدروکلراید (تولید دارو، ایران) استفاده شد. اسانس گشنیز (با شماره سری ساخت Bath no:0.12) نیز به شکل آماده از شرکت داروسازی آدونیس گل دارو (تهران؛ ایران) تهیه گردید. در این بررسی تمام داروها و اسانس به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به موش‌ها تزریق گردیدند. مورفین و کلونیدین در نرمال سالین (۰/۹ درصد) حل‌شده و برای حل نمودن اسانس گشنیز از توین ۸۰ (۱۲ درصد) استفاده شد.

کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی (Gas chromatography-mass spectrometry,GC/MS) توسط دستگاه مدل 5975,7890 (ساخت کمپانی Agilent آمریکا) مجهز به دتکتور MS و داده‌پرداز Capillary از نوع H5-5MS صورت گرفت. بدین منظور مختصات دستگاه شامل طول ستون ۳۰ متری، قطر داخلی ۰/۲۵ میلی‌متری و ضخامت لایه ۰/۵ میکرومتری، حجم تزریق ۱ میکرولیتری و گاز حامل هلیوم با سرعت جریان ۱ میلی‌متر در دقیقه و دمای محفظه تزریق ۲۶۰ درجه سانتی‌گراد بود. جهت شناسایی ترکیبات اسانس از اندیکس بازدارندگی کواتس و بررسی طیف‌های جرمی مطابق ترکیبات استاندارد و رهنمون‌های کتابخانه Wiley دستگاه کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی استفاده شد (۲۱).

روش القاء تجربی تولرانس و وابستگی به مورفین در موش‌های سوری نر

در این مطالعه از برنامه ۴ روزه متوالی (تزریق مورفین) و به شکل زیر استفاده شد: در روز اول تا سوم حیوانات به ترتیب دوزهای ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین را در طی برنامه منظم و ساعات ۸، ۱۱ و ۱۵ هرروز دریافت نمودند. در روز چهارم موش‌ها تنها تک‌دوز مورفین را در ساعت ۸ و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نموده و ۲ ساعت بعد، نالوکسان با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به آن‌ها تزریق شد (۲۲ و ۲۳).

حیوانات مطابق گروه‌بندی زیر و به‌طور کاملاً تصادفی به ۱۰ گروه ۶ تایی تقسیم شدند:

گروه‌های بررسی تولرانس (Tolerance) به مورفین

۱- گروه کنترل منفی: این گروه از موش‌ها بعد معتاد سازی و در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل تزریق نالوکسان نرمال سالین به همراه توین ۸۰ را به‌عنوان حامل (۱۰ ml/kg) دریافت نموده و تعداد پرش آن‌ها ثبت گردید.

۲- گروه داروی استاندارد یا گروه کلونیدین: این گروه از موش‌ها بعد معتاد سازی و در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل تزریق نالوکسان کلونیدین (۳/۵ mg/kg) را دریافت نموده و تعداد پرش آن‌ها ثبت گردید.

۳- گروه تحت درمان با دوزهای مختلف اسانس گشنیز: این گروه از موش‌ها بعد معتاد سازی و در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل تزریق نالوکسان دوزهای مختلف اسانس گشنیز (۸۰۰ mg/kg و ۶۰۰ و ۴۰۰) را دریافت نموده و تعداد پرش آن‌ها ثبت گردید.

گروه‌های بررسی وابستگی (Dependence) به مورفین

۱- گروه کنترل منفی: این گروه از موش‌ها ۳۰ دقیقه قبل تزریق دوزهای مختلف مورفین (۵۰،۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر

کیلوگرم) در طی سه روز نرمال سالین به همراه توین ۸۰ را به‌عنوان حامل (۱۰ ml/kg) دریافت نموده و در روز آخر (چهارم) ۱/۵ ساعات بعد تزریق اولین دوز مورفین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نالوکسان (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کرده و بعد تعداد پرش آن‌ها ثبت گردید.

۲- گروه داروی استاندارد یا گروه کلونیدین: این گروه از موش‌ها ۳۰ دقیقه قبل تزریق دوزهای مختلف مورفین (۵۰،۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در طی سه روز کلونیدین (mg/kg ۳/۵) را دریافت نموده و در روز آخر (چهارم) ۱/۵ ساعات بعد تزریق اولین دوز مورفین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نالوکسان (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کرده و بعد تعداد پرش آن‌ها ثبت گردید.

۳- گروه تحت درمان با دوزهای مختلف اسانس گشنیز: این گروه از موش‌ها ۳۰ دقیقه قبل تزریق دوزهای مختلف مورفین (۵۰،۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در طی سه روز دوزهای مختلف اسانس گشنیز (mg/kg ۸۰۰ و ۶۰۰ و ۴۰۰) را دریافت نموده و در روز آخر (چهارم) ۱/۵ ساعات بعد تزریق اولین دوز مورفین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نالوکسان (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کرده و بعد تعداد پرش آن‌ها ثبت گردید (۲۴-۲۲).

جدول ۱- کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی (GC/MS) اسانس گشنیز

No	Name	Quality	RT (min)	Area%
1	Heptanal	94	5.362	0.10
2	.ALPHA.-PINENE	97	6.415	2.22
3	Sabinene	97	7.801	0.14
4	2-.BETA.-PINENE	97	7.909	0.27
5	.beta.-Myrcene	97	8.479	0.19
6	Octanal	90	8.921	0.15
7	p-Cymene	95	9.799	1.76
8	Limonene	91	9.968	0.10
9	1,8-Cineole	96	10.045	0.04
10	.gamma.-Terpinene	97	11.273	3.86
11	1-Octanol	90	11.94	1.46
12	LINALOOL	96	13.486	81.41
13	Camphor	98	15.016	0.23
14	CITRONELLA	95	15.525	0.22
15	3-Cyclohexen-1-ol, 4-methyl-1-(1-methylethyl)-	97	16.552	0.22
16	Decanal	93	17.938	1.37
17	.beta.-Citronellol	98	19.124	0.24
18	Carvone	96	19.802	0.16
19	2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, (E)-	91	20.511	0.46
20	TRANS-2-TRIDECENAL	78	20.819	0.88
21	1-Decanol	91	21.425	0.23
22	Carvacrol	94	22.904	0.13
23	Tetradecanal	64	23.027	0.15
24	Geranyl acetate	91	26.283	2.10
25	Dodecanal	91	27.202	0.14
26	(E)-1-(Methoxymethoxy)-1-tetradecen-3-ol	90	29.262	1.03
27	.delta.-Cadinene	95	31.182	0.15
28	.BETA. TUMERONE	87	35.542	0.21
				99.62

در این مطالعه تمام داروها و عصاره‌ها به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱۰ ml/kg به موش‌ها تزریق شدند. علاوه بر این، در این بررسی اساس انتخاب دوزها بر اساس مطالعات قبلی بود (۲۷-۲۵).

بعد تزریق داروها یا اسانس حیوانات سریعاً به داخل استوانه‌ای شیشه‌ای با قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر منتقل‌شده و علائم تولرانس و وابستگی به مورفین با شمارش تعداد پرش (Number of jumps) توسط کانتر در طی ۳۰ دقیقه ثبت گردید

(۲۳). در این بررسی جهت جلوگیری از تورش (bias) در نتایج مطالعه، ثبت تمام توسط یک فرد که هیچ آگهی به گروه‌ها نداشت صورت گرفت.

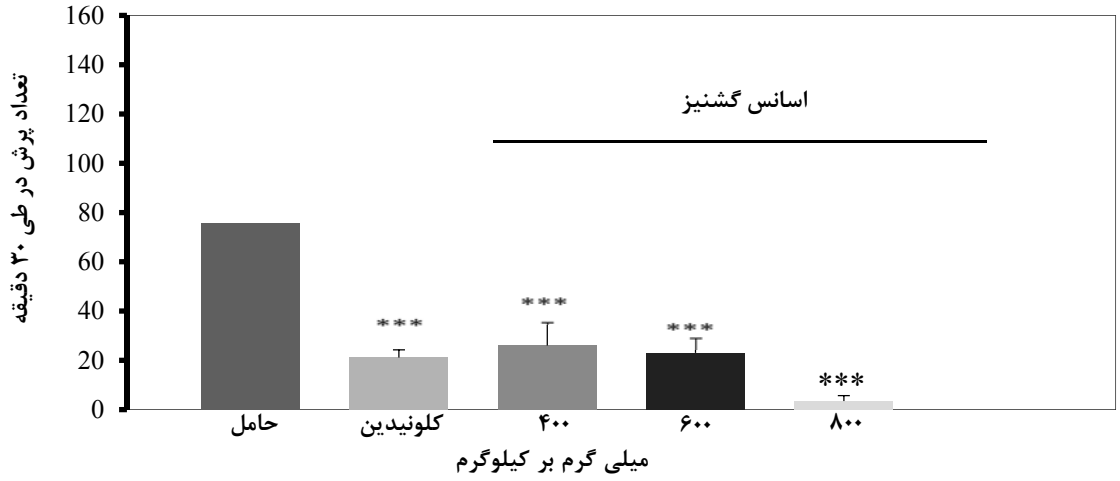
روش تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

جهت آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 19 استفاده شد. بدین‌صورت داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار (Mean ±SEM) بیان‌شده و جهت تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و به دنبال آن آزمون توکی (tukey) در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ استفاده گردید.

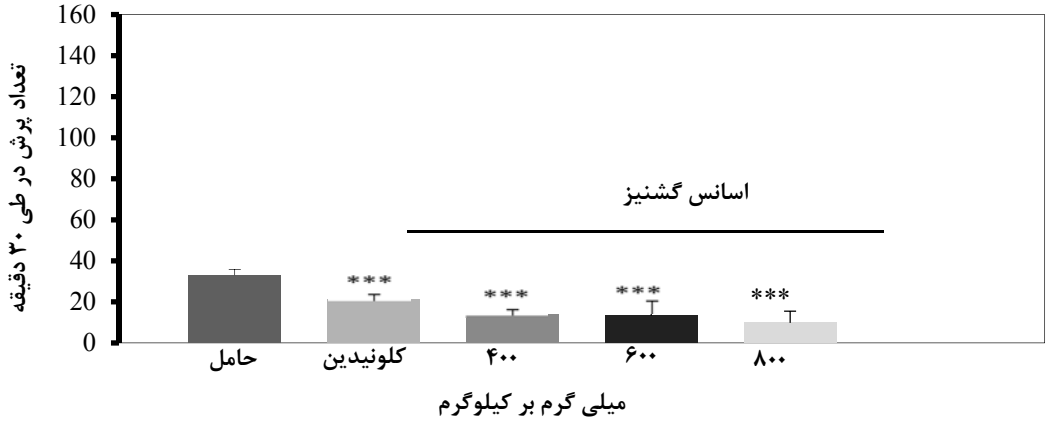
نتایج

کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی (GC/MS)

نتایج آنالیز ترکیبات اسانس گشنیز با دستگاه GC/MS مدل 5975,7890 مشخص نمود که بیشترین ترکیبات موجود در ساختمان آن لینالول (۸۱/۴۱ درصد)، گاما ترپینن (۳/۸۶ درصد)، آلفا پینن (۲/۲۲ درصد) و ژرانیل استات (۲/۱۰ درصد) می‌باشند. بقیه ترکیبات زیر ۲ درصد بوده و گزارش نشدند (جدول ۱).



نمودار ۱- اثر دوزهای مختلف اسانس گشنیز و کلونیدین بر تعداد پرش‌های ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مورفین در مرحله تولرانس. نتایج به‌صورت میانگین ± خطای معیار برای ۶ سر موش سوری بیان شده است*** P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل منفی می‌باشند.



نمودار۲- اثر دوزهای مختلف اسانس گشنیز و کلونیدین بر تعداد پرش‌های ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مورفین در مرحله وابستگی. نتایج به‌صورت میانگین ± خطای معیار برای ۶ سر موش سوری بیان شده است*** P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل منفی می‌باشند.

تأثیر کلونیدین و دوزهای مختلف اسانس گشنیز بر تعداد پرش‌های القاء شده با نالوکسان در موش‌های وابسته به مورفین در مرحله تولرانس (Tolerance)

نتایج حاصل از آزمون توکی نشان داد که هر سه دوز اسانس گشنیز (mg/kg ۸۰۰ و ۶۰۰ و ۴۰۰) در مقایسه با گروه کنترل منفی به‌صورت معنی‌داری (P< ۰/۰۰۱) سبب کاهش تعداد پرش ناشی از قطع مصرف مورفین می‌شوند (شکل ۱). نتایج همچنین مشخص نمود که تنها دوز بالای اسانس (۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بهتر از کلونیدین سبب کاهش تعداد پرش در مرحله تولرانس گردیدند.

تأثیر کلونیدین و دوزهای مختلف اسانس گشنیز بر تعداد پرش‌های القاء شده با نالوکسان در موش‌های وابسته به مورفین در مرحله وابستگی (Dependence)

نتایج حاصل از آزمون توکی نشان داد که هر سه دوز اسانس گشنیز (mg/kg ۸۰۰ و ۶۰۰ و ۴۰۰) در مقایسه با گروه کنترل منفی به‌صورت معنی‌داری (P< ۰/۰۰۱) سبب کاهش تعداد پرش ناشی از قطع مصرف مورفین می‌شوند (شکل ۲). البته هر سه دوز اسانس بهتر از کلونیدین سبب کاهش تعداد پرش در مرحله وابستگی گردیدند.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، تأثیر اسانس گشنیز بر تعداد پرش‌های القاء شده با نالوکسان در مراحل تولرانس و وابستگی به مورفین بررسی گردید. در مطالعه حاضر تجویز ۳ روزه مورفین، سبب وابستگی فیزیکی به آن شده و به دنبال تجویز نالوکسان علائم قطع مصرف مورفین دیده شد. این روش تولرانس و وابستگی به اوپیوییدها قبلاً توسط مطالعات مختلفی نشان داده شده است (۲۲ و ۲۳). نتایج نشان داد که پیش درمانی با دوزهای مختلف اسانس گشنیز در مرحله تولرانس یا به عبارتی در طی برنامه ۳ روزه همراه با مورفین سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود (نمودار ۲). همچنین تجویز تک‌دوز دوزهای مختلف اسانس گشنیز در مرحله وابستگی و قبل تجویز نالوکسان و در روز آخر باز تعداد پرش را در موش‌های وابسته به مورفین کاهش داد. در هر دو حالت (تلورانس و وابستگی) اثرات دوزهای مختلف اسانس وابسته به دوز است. بااینکه اثرات اسانس گشنیز قابل‌مقایسه با داروی استاندارد کلونیدین (از داروهای دسته α_2 آدرنرژیک) است ولی در مرحله تولرانس تنها دوز بالای اسانس (۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و در مرحله وابستگی هر سه دوز آن قوی‌تر از کلونیدین سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مورفین شدند. خود کلونیدین نیز به‌عنوان داروی استاندارد تعداد پرش در موش‌های وابسته به مورفین را کاهش داد. از کلونیدین برای کاهش علائم سندرم محرومیت مورفین در انسان و حیوانات استفاده می‌شود (۲۷). این یافته‌ها با نتایج مطالعات دیگران کاملاً هم‌خوانی دارد (۲۹ و ۳۰). تعداد پرش ازجمله مهم‌ترین علائم جهت تعیین شدت علائم قطع مورفین است (۳۱). در همین راستا و موافق با یافته‌های ما، مطالعات قبلی نیز به تعداد پرش (به‌عنوان مهم‌ترین علائم قطع مصرف مورفین) به‌عنوان یک رفتار مهم در بررسی تولرانس یا وابستگی به مورفین تأکید دارند. به عبارتی گزارش نموده‌اند که عصاره‌ها یا اسانس‌های مختلف سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مورفین می‌شوند (۱۷-۹).

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر ازجمله نقاط قوت مطالعه می‌توان به تعیین اثر اسانس گشنیز یا به عبارتی اثر کاهنده آن در هر دو مرحله تولرانس و وابستگی به مورفین و از سوی نقاط ضعف مطالعه، عدم بررسی تأثیر این اسانس بر روی سایر علائم سندرم محرومیت مورفین (مثل اسهال و خود تیماری) و تعیین مکانیسم دقیق آن و بررسی تک‌تک اجزا و مواد مؤثره گشنیز اشاره نمود.

البته با توجه به اینکه در این مطالعه از آنتاگونیست‌های متعددی استفاده نشده است، نمی‌توان مکانیسم دقیق اسانس گشنیز را بر روی کاهش تولرانس و وابستگی به مورفین را مشخص نمود. باوجوداین، نتایج GC/MS نشان داد که بیشترین ترکیبات موجود در ساختمان اسانس گشنیز به ترتیب لینالول، گاما ترپینن، آلفا پینن و ژرانیل استات می‌باشند. همسو با نتایج دیگران، در بررسی با GS/MS یافته‌های ما نشان داد که لینالول مهم‌ترین ترکیب موجود در اسانس گشنیز است (۳۲ و ۳۳). لینالول ازجمله ترپن‌های الکلی بوده که در اسانس‌های فرار گیاهی مختلفی یافت می‌شود. همسو با نتایج ما حسین زاده و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه خود اثر لینالول بر کاهش تولرانس و وابستگی به مورفین را گزارش نموده‌اند (۳۴)، آن‌ها نشان دادند که دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم لینالول سبب کاهش علائم قطع سندرم محرومیت مورفین (تعداد پرش در موش‌های وابسته به مورفین) می‌شود. مطالعات قبلی بر این باورند که لینالول با وساطت سیستم اوپیویدرژیک و گلوتاماترژیک سبب کاهش تولرانس و وابستگی به مورفین می‌شود (۳۵ و ۳۶). علاوه

بر این، مطالعات نشان داده‌اند که اثرات ضد دردی لینالول با دخالت گیرنده‌های اوپیوییدرژیک و کولی نرژیک است (۳۷). گذشته از این یافته‌ها، گزارش نموده‌اند که لینالول بر روی سیستم‌های نوراترانسمیتری (میانجی عصبی) مختلفی ازجمله سیستم دوپامینی، موسکارینی، گیرنده‌های آدنوزین و سیستم نیتریک اکساید (Nitric oxide; NO) نیز تأثیر دارد (۳۸ و ۳۹).

نتایج ما نشان داد که علاوه بر لینانول در ساختمان اسانس گشنیز گاما ترپینن نیز یافت می‌شود. گاما ترپینن از دسته ترپن‌ها بوده و در ساختمان مرکبات به‌وفور یافت می‌شود. گاما ترپینن از خاصیت آنتی‌اکسیدانی بسیار خوبی برخوردار است. همسو با یافته‌های ما پرورده و همکاران (۲۰۱۵) گزارش نمودند که Terpineolα (از دسته ترپن‌ها) با مکانیسم سیستم نیتریک اکساید سبب کاهش تولرانس و وابستگی به مورفین می‌شود. آن‌ها نشان دادند که آلفا ترپینئول (۵ تا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب کاهش تعداد پرش در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود (۴۰). همچنین دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آن نیز سبب کاهش تولرانس نسبت به اثرات ضد دردی مورفین می‌شود. البته در اسانس گشنیز آلفا پینن نیز یافت شد که از دسته ترپن‌ها بوده و می‌تواند اثرات مشابهی را داشته باشد.

ژرانیول استات موجود در گشنیز نیز از دسته مونوترپن‌ها است.

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر احتمالاً لینالول موجود در اسانس گشنیز سبب کاهش تعداد پرش القاء شده با نالوکسان در دو مرحله تولرانس و وابستگی به مورفین (در موش‌های وابسته به آن) می‌شود. البته جهت تعیین مکانیسم دقیق اسانس گشنیز استفاده از آنتاگونیست‌های مختلف و بررسی تأثیر تک‌تک مواد مؤثره گشنیز بر روی تعداد پرش‌های ناشی از نالوکسان پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح داخل دانشگاهی به شماره (کد) ۱۰۳۹۵۰۶۲۳۰۰۲۶ بوده که با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه در سال ۱۳۹۵ انجام گرفته است. نویسندگان این مقاله از معاونت محترم پژوهشی واحد جهت حمایت مالی طرح و شرکت‌های داروسازی تماد، تولید دارو و آدونیس گل دارو (به خاطر تهیه اسانس گشنیز) تشکر و قدردانی می‌کنند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the Treatment of Chronic Pain: Controversies, Current Status, and Future Directions. Exp Clin Psychopharmacol. 2008; 16(5): 405-16.
2.Morgan MM. Christie MJ. Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. Br J Pharmacol.2011;164(4):1322-34.
3. Lelevich SV, Lelevich VV, Novokshonov AA. Neurotransmitter mechanisms of morphine withdrawal syndrome.Bull Exp Biol Med. 2009; 148(2):184-7.
4. Airio J,Ahtee L. The involvement of noradrenergic transmission in the morphine-induced locomotor hyperactivity in mice withdrawn from repeated morphine treatment. Br J Pharmacol. 1999; 126(7): 1609 -19.
5. Ji D, Sui ZY, Ma YY, Luo F, Cui CL, Han JS. NMDA receptor in nucleus accumbens is implicated in morphine withdrawal in rats. Neurochem Res. 2004; 29(11):2113-20.
6. Riahi E, Mirzaii-Dizgah I, Karimian SM, Sadeghipour HR, Dehpour AR. Attenuation of morphine withdrawal signs by a GABAB receptor agonist in the locus coeruleus of rats. Behav Brain Res. 2009; 196(1): 11-4.
7. Herman BH, Vocci F,Bridge P. The effects of NMDA receptor antagonists and nitric oxide synthase inhibitors on opioid tolerance and withdrawal: Medication development issues for opiate addiction. Neuropsychopharmacol. 1995; 13(4): 269-93.
8. Abbasi Maleki S, Mosavi SZ, Rahbari Farzoo M, Khayatnouri MH. Evaluation of the Effect of Citalopram on Morphine Withdrawal Signs in Male Mice. J Rafsanjan Univ Med Sci 2012; 11(5): 427-36[Article in Persian].
9. Abbasi Maleki S. Effect of ethanolic extract of *Safflower* on naloxone-induced morphine withdrawal signs in mice. Adv Herb Med. 2015; 1(4):9-15.
10. Bhargava H N. Diversity of agents that modify opioid tolerance, physical dependence, abstinence syndrome and self administrative behavior. Pharmacol Rev. 1994; 46(3): 293-324.

11. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobasheri M, Hosseini SH, Khani M. Passion flower in the treatment of opiate withdrawal. J Clin Pharmacol Ther. 2001; 26(5):369-73.
12. Hosseinzadeh H, Lary P. Effect of *Salvia leriifolia* leaf extract on morphine dependent in mice.Phytother Res. 2000; 14(5): 384-7.
13. Ramezani M, Hosseinzadeh H, Mojtahehdi K. Effects of *Ferula gummosa Boiss*. Fractions on morphine dependence in mice. J Ethnopharmacol. 2001; 77(1): 71-5.
14. Abbasi Maleki F, Abbasi Maleki S, Mosavi S, Khayyatnouri MH. Effect of hydroalcoholic extract of Avena sativa L. on morphine withdrawal signs in male mice. J Sabzevar Univ Med Sc. 2014; 20 (4):408-415Article in Persian).
15. Abbasi Maleki N, Abbasi Maleki S, Bekhradi R. Suppressive Effects of Rosa Damascena Essential Oil on Naloxone- Precipitated Morphine Withdrawal Signs in Male Mice. Iran J Pharm Res. 2013;12(3): 357-61.
16. Sadighi S, Abbasi-Maleki S, Moradi Kor N. Evaluation of the effect of *Origanum majorana* L. essential oil on morphine withdrawal signs in male mice, 1st International Conference on Medicine: Public Health and Biological Sciences (MPHBS).2016; Tehran,Iran: Casrp Publisher; 3-4; Sep 2016. p.222.
17. Shirzadi D, Abbasi-Maleki S, Zanbouri A. Ethanolic extract of anise (*Pimpinella anisum* L.) attenuates morphine physical dependence in mice. J Herbmed Pharmacol. 2017;6(2):69-73.
18. Pourzaki M, Homayoun M, Sadeghi S, Seghatoleslam M, Hosseini M, Ebrahimzadeh Bideskan A. Preventive effect of *Coriandrum sativum* on neuronal damages in pentylentetrazole-induced seizure in rats.Avicenna J Phytomed. 2017; 7(2): 116-28.
19. Kazempor SF, Vafadar langehbiz SH, Hosseini M, Shafei MN, Ghorbani A, Pourganji M. The Analgesic Effects of Different Extracts of Aerial Parts of Coriandrum Sativum in Mice. Int J Biomed Sci. 2015; 11(1): 23-8.
20. Latha K, Rammohan B, Sunanda BP, Maheswari MS, Mohan SK. Evaluation of anxiolytic activity of aqueous extract of *Coriandrum sativum Linn*. in mice: A preliminary experimental study. Pharmacognosy Res. 2015;7(1): 47-51.
21. Al Hashmi LS, Hossain MA, Weli1 AM, Al-Riyami Q, Al-Sabahi JN. Gas chromatography-mass spectrometry analysis of different organic crude extracts from the local medicinal plant of *Thymus vulgaris* L. Asian Pac J Trop Biomed. 2013; 3(1): 69-73.
22. Zarrindast MR,Malekzadeh A,Rezayat M,Ghazi-Khansari M.Effects of cholecytokinin receptor agonist and antagonists on morphine dependence in mice. Pharmacol Toxicol. 1995; 77(6): 360-4.
23. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Masoudi A, Moghimi M, Mahboobifard F. Attenuation of morphine tolerance and dependence by thymoquinone in mice. Avicenna J Phytomed. 2016; 6 (1): 55-66.
24. Rabbani M, Jafarian A, Sobhanian M. Comparison between Acute and Long-Term Effects of Verapamil on Naloxane Induced Morphine Withdrawal in Mice. J Res Med Sci. 2004; 9(1): 26-33.
25. Rakhshandeh H, Sadeghnia HR, Ghorbani A. Sleep-prolonging effect of *Coriandrum sativum* hydro-alcoholic extract in mice. Nat Prod Res. 2012;26(22):2095-8.
26. Hajhashemi V, Safaei A. Hypnotic effect of *Coriandrum sativum*, *Ziziphus jujuba*, *Lavandula angustifolia* and *Melissa officinalis* extracts in mice. Res Pharm Sci. 2015;10(6):477-84.
27. Emamghoreishi M, Heidari-Hamedani G. Anticonvulsant effect of extract and essential oil of *Coriandrum sativum* seed in concious mice. Iran J Pharmaceutic Res. 2004; 3(1): 71.
28. Chen S, Zhai H, Cui Y, Shi J, Lefoll B, Lu L. Clonidine attenuates morphine withdrawal and subsequent drug sensitization in rhesus monkeys. Acta Pharmacol Sin.2007; 28(4): 473-83.
29.Hajhashemi V, Rabbania M, Asgharib GR,Karami-Saravia Z**.** Effects of *Otostegia persica* (Burm.) Boiss on morphine withdrawal syndrome in mice**.** Iran J Pharmaceutic Res. 2004; 3(3):171- 5.
30. Motaghinejad M, Bangash MY, Hosseini P, Karimian SM, Motaghinejad O. Attenuation of Morphine Withdrawal Syndrome by Various Dosages of Curcumin in Comparison with Clonidine in Mouse: Possible Mechanism. Iran J Med Sci. 2015;40(2):125-32.
31. Vahidi S , Khalili M, Kiasalari ZE. Methadone and valproate combination effect on acquisition and expression of morphine dependence and tolerance in male mice. Daneshvar Med. 2012;101 (20):61-68. [Article in Persian]
32. Shyamapada M, Manisha M. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil:Chemistry and biological activity. Asian Pac J Trop Biomed. 2015; 5(6): 421-8.
33. Bhuiyan MNI, Begum J, Sultana M. Chemical composition of leaf and seed essential oil of *Coriandrum sativum* L. from Bangladesh. Bangladesh J Pharmacol. 2009; 4(2): 150-3.
34. Hosseinzadeh H, Imenshahidi M, Hosseini M, Razavi BM. Effect of Linalool on Morphine Tolerance and Dependence in Mice. Phytother Res. 2012; 26(9): 1399-1404.
35. Peana AT, Marzocco S, Popolo A, Pinto A. (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. Life Sci. 2006; 78(7):719-23.
36. Silva Brum LF, Emanuelli T, Souza DO, Elisabetsky E. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. Neurochem Res.2001; 26(3): 191-4.
37. Peana AT, D'Aquila PS, Chessa ML, Moretti MDL, Serra G, Pippia P. (-)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. Eur J Pharmacol. 2003; 460(1): 37-41.

38.Peana AT, Graziella De Montis M, Sechi S, Sircana G, D'Aquila PS, Pippia P. Effects of (_)-linalool in the acute hyperalgesia induced by carrageenan, -glutamate and prostaglandin E2. Eur J Pharmacol.2004; 497(3): 279-84.
39.Peana AT, De Montis MG, Nieddu E, Spano MT, D'Aquila PS, Pippia P. Profile of spinal and supra-spinal antinociception of(-)-linalool. Eur J Pharmacol.2004; 485(1-3): 165-74.
40. Parvardeh S, Moghimi M, Eslami P, Masoudi AR. α-Terpineol attenuates morphine-induced physical dependence and tolerance in mice: role of nitric oxide. Iran J Basic Med Sci. 2016; 19(2):201-8.

Original Article

Evaluation of the Effect of *Coriandrum sativum* L. Essentisal oil on Naloxone-Induced Jumping in Morphine-Dependent Mice

Saghaei SH*, Abbasi-Maleki S

Department of Pharmacology & Toxicology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

Received: 03 Jun 2017 Accepted: 14 Oct 2017

Abstract

Background & Objective: *Coriandrum sativum L* (CS) has different pharmacological properties such as analgesic, anti-inflammatory, and anti-stress effects. Hence, in the present study the effects of CS essential oil on naloxone -induced jumping in morphine-dependent mice was investigated.

Material & Methods: In this experimental study, 60 male albino mice were used. The animals were divided into 10 groups of 6, including carrier (10 ml/kg), clonidine (3.5 mg/kg), and different doses of CS essential oil (400, 600, and 800 mg/kg). Tolerance and dependency on morphine were induced by administration of different doses of morphine (50, 50, 75, and 50 mg/kg, respectively) in a 4-day schedule. On the last day, after administration of single dose of morphine, Naloxone (5 mg /kg) was injected and the number of jumps was recorded within 30 minutes.

Results: Results showed that all doses of CS essential oil and clonidine, compared to control group, significantly decreased the number of jumping in both tolerance and dependence stage ($P<0.001$).Also, only high (800mg/kg) and all doses of essential oil reduced the number of jumping during tolerance and dependence stages respectively, better than clonidine .

Conclusion: Based on present study findings, it is concluded that, probably the existing linalool in CS could decrease the number of jumps from tolerance and dependence in morphine- dependent mice. Of course, further studies are required to clarify their exact mechanism of action.

Key words: *Coriandrum sativum* L, Morphine, Naloxone, Physical dependence, Number of jumps, Mice

***Corresponding Author: Shahram Saghaei,** Department of Pharmacology & Toxicology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran
Email: Shahram.saghaei@yahoo.com

Journal of Fasa University of Medical Sciences 7 (2018): 521-529