مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۵، شهریور ۱۳۹۱، صفحه ۳۵-۲۹

بررسی اثر عصاره گیاه پنج انگشت (Vitex agnus castus) بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش های صحرایی اوارکتومی شده

نجمه هنری(MSc)[۱و۲]، ایران پور ابولی(PhD)[۲]، الهام حکیمی زاده (MSc)[۱]، علی روحبخش(PhD)[۱]، علی شمسی زاده(PhD)[۱]، رضا وزیری نژاد(PhD)[۱]، محمدرضا رحمانی(MSc)[۱]، حسینعلی رضازاده(MSc)[۱]، پوریا یزدیان(MD)[۱]، محمد الله توکلی(PhD)[۱*]

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
۲- گروه زیست شناسی دانشگاه شهید باهنر کرمان

دریافت: ۹۰/۱۰/۱۴، اصلاح: ۹۰/۱۱/۱۹، پذیرش: ۹۱/۲/۱۳

خلاصه

سابقه و هدف: یائسگی ناشی از توقف فعالیت تخمدان ها بوده و اضطراب یکی از عوارض آن می باشد که به دلیل کاهش سطح استروژن بعد از یائسگی بروز می کند. فیتواستروژن ها استروئیدهای گیاهی هستند که ساختار عملکرد مشابه استروژن دارند. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر گیاه پنج انگشت (Vitex agnus castus) که دارای فیتواستروژن بالایی است در موش صحرایی اواراکتومی شده و مقایسه اثر آن با استروژن و تاموکسیفن بر اضطراب انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی بر روی ۳۵ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم که به پنج گروه هفت تایی تقسیم شدند، انجام گردید گروهها به ترتیب شامل کنترل، عصاره گیاه پنج انگشت با دوز ۸۰ mg/kg و ۸۰ mg/kg، استرادیول والرات با دوز ۴۰ µg /kg و ترکیب تاموکسیفن ۱۰۰µg /kg و عصاره گیاهی ۸۰ mg/kg بودند. پس از بیهوشی برای ایجاد اوارکتومی، تخمدان در هر طرف از ناحیه شکمی جانبی با دستگاه کوتر به آهستگی جدا شد. بعد از گذشت دو ماه با دستگاه ماز بعلاوه ای شکل (Elevated plus-maze) میزان اضطراب با شاخص های درصد دفعات ورود حیوان به بازوی باز (%OAE) و درصد زمان ورود به بازوی باز (%OAT) در حیوانات به مدت ۵ دقیقه تعیین شد.

یافته ها: در این مطالعه عصاره گیاه پنج انگشت با دوزهای ۸۰ mg/kg (۱/۲۵٪±۴۸/۶۱٪) و ۸ mg/kg (۷/۳۴٪±۳۶٪) در مقایسه با گروه کنترل (۳/۴۷٪±۲۱/۶۷٪) درصد زمان ورود به بازوی باز (p<۰/۰۰۱ و p<۰/۰۰۵) را افزایش داد. اما درصد دفعات ورود حیوان ها به بازوی باز، فقط با دوز ۸۰ mg/kg (۶/۹۱٪±۵۵/۱۷٪) در مقایسه با کنترل (۲/۷۴٪±۲۴/۵٪) (p<۰/۰۰۵) افزایش یافت و تغییر معنی داری نیز در فعالیت حرکتی صورت نگرفت.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه نشان داد که گیاه پنج انگشت اثرات شبه استروژن بر کاهش اضطراب ناشی از اوارکتومی در موش صحرایی دارد.

واژه های کلیدی: گیاه پنج انگشت، اضطراب، اوارکتومی، یائسگی.

مقدمه

فیتواستروژن ها، استروئید های گیاهی می باشند که ساختار و عملکرد مشابه استروژن دارند. ساختار شیمیایی آن ها از دو فنیل فتائلین تشکیل شده که به رسپتور استروژن در شرایط داخلی و خارجی باند می شوند (۲و۱). سه دسته اصلی فیتواستروژن ها شامل فلاونوئید، کومستان و لیگنان می باشد که مصرف آنها در رژیم غذایی، رشد سلولهای اپیتلیوم واژن را (که در حالت طبیعی وابسته به استروژن است) در سیتولوژی نشان داده است (۳و۱). مطالعات نشان دادند که استفاده از گیاهان فیتواستروژنی در موش های اوارکتومی مانع از کاهش حافظه و یادگیری می شود (۵و۴)، در یک مطالعه استفاده از گیاهان فیتواستروژن دار مانند زرد چوبه و جنیستئین (Genistein) به طور جداگانه به مدت سه ماه در گروهی از موش های اوارکتومی شده مانع از کاهش حافظه و یادگیری شده است (۷و۶). همچنین اثر گیاه فیتواستروژنی سویا در زنانی که تازه وارد یائسگی شده بودند، گر گرفتگی را به طور معنی داری کاهش داد (۸). یائسگی نشانه ای از پایان ظرفیت تولید مثلی زنان است که ناشی از توقف پایدار فعالیت تخمدان ها بوده و سبب پایین آمدن هورمون های جنسی و بالا رفتن سطح LH و FSH می شود. یائسگی دارای عوارضی از جمله گر گرفتگی، خستگی، زود رنجی، نقص در توازن حرکتی (لرزش)، اختلال حافظه، سرگیجه، اضطراب و افسردگی می باشد که

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۹/۲۰/۶۹۰ مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: رفسنجان، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، تلفن: ۰۳۹۱-۵۲۲۹۱۷۱
e-mail: allahtavakoli@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.4.8]

بعضی از این نشانه ها در بین زنان یائسه پیشرفت می کند (۹). یکی از اختلالهای رایج در دوران یائسگی اضطراب است (۹). اضطراب به عنوان یک انگیزش و احساس طبیعی تلقی می شود و یک جزء سازشی از پاسخ استرسی حاد تحت شرایطی است که انسجام فردی را تهدید می کند. به هر حال، اگر اضطراب در شدت یا مزمن بودن نامناسب باشد یا با هر نوع خطر حاد همراه باشد یک پاسخ غیرسازشی است یا حتی می تواند یک بیماری روانی باشد (۱۰). فاکتورهای زیادی از جمله ژنتیک، جنسیت و سطح هورمون ها در ایجاد اضطراب نقش دارند (۱۰و۹). شیوع اضطراب در زنان بیش از مردان می باشد. شیوع اضطراب در زنان ۳۰/۵٪ و در مردان ۱۹/۲٪ گزارش شده است (۱۱). در زنان، سطح بالای دوز پلاسمایی هورمون استروژن میزان اضطراب را کاهش می دهد (۱۲و۱۱). موش های صحرایی اوارکتومی رفتارهای اضطرابی بیشتری از موش های صحرایی سالم یا تحت درمان جایگزین با دوز مشخص هورمون استروژن نشان داده اند (۱۲و۱۱). همچنین گزارش شده که زنان پس از یائسگی به علت پایین آمدن سطح استروژن دچار اختلالاتی از جمله اضطراب می شوند (۱۳). اضطراب ناشی از یائسگی با درمان های جایگزین با استروژن بهبود می یابد (۱۵و۱۴) اما استفاده طولانی مدت از استروژن در زنان یائسه خطر آندومتریوز و سرطان سینه را افزایش می دهد (۱۷و۱۶). امروزه محققان به دنبال یافتن درمان جایگزین برای استروژن در زنان یائسه هستند تا ضمن بهره مندی از فواید استروژن از عوارض آن جلوگیری کنند. در این میان، فیتواستروژن ها کانون توجه مطالعات قرار گرفته اند.

گیاه ویتکس (Vitex agnus castus) از خانواده Verbenaceae که دارای دوزهای زیادی از فیتواستروژن می باشد، گیاهی بوته گسترده است که بومی اروپا می باشد اما در بسیاری از نقاط دنیا بخصوص جنوب آمریکا نیز می روید (۱۹و۱۸). در ایران گیاه ویتکس نیز می روید که با نام پنج انگشت یا فلفل بیابانی شناخته شده است و از آن به عنوان یک گیاه دارویی استفاده می شود (۱۸). گیاه پنج انگشت حاوی اسانس هایی است که عمدتاً سابی نن، پی نن و سزکوئی ترپن ها می باشند. ترکیبات مختلف این گیاه شامل: آلکالوئیدی به نام ویتی سین، مشتقاتی از ایزوفلاون ها (ماده عمده آن کاستی سین) سایر فلاونوئیدها مانند پندولتین و کریزو فانول می باشند. میوه رسیده و خشک آن شامل دو گلیکوزید ایریدوئید آگنوساید و آکوبین می باشد که حاوی فلاونوئیدها و برخی روغن های ضروری است. فلاونوئید این گیاه خاصیت فیتواستروژنی گیاه را اثبات می کند. ترکیبات اسانس میوه این گیاه حاوی سینئول و پی نن هستند (۵). از سوی دیگر خواص درمانی میوه این گیاه سابقاً به عنوان تسکین دهنده قوای شهوانی، نیرو دهنده، اشتها آور، بادشکن و در درمان دردهای قاعدگی توصیه شده و دم کرده سرشاخه های گلدار این گیاه به عنوان ضد تشنج در اختلالات عصبی استفاده گردیده است (۲۰). این گیاه علاوه بر تأثیرات متعدد دیگر با توجه به خاصیت فیتواستروژنی خود ممکن است بتواند جایگزین مناسبی برای استروژن در زنان یائسه باشد. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر عصاره گیاه پنج انگشت که دارای فیتواستروژن بالایی است بر اضطراب در موش صحرایی اوارکتومی و مقایسه اثر آن با استروژن و تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن) انجام شد.

مواد و روشها

حیوانات: در این مطالعه تجربی از ۳۵ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار (Wistar) با وزن ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده گردید. حیوانات بطور تصادفی به پنج گروه هفت تایی تقسیم شدند و تحت شرایط استاندارد آزمایشگاهی در دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی گراد و با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی در شرایط مراقبتی یکسانی با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی/ روشنایی در طول مطالعه نگهداری شدند. گروه اول که همان گروه کنترل بود، بعد از آنکه اوارکتومی شدند به مدت دو ماه با دوز ۱ml/kg سالین گاواژ شدند. گروه دوم پس از عمل جراحی اوارکتومی، با دوز ۸۰mg/kg عصاره گیاهی (در یک میلی لیترسالین) به مدت دو ماه گاواژ شدند. گروه سوم پس از عمل جراحی اوارکتومی، با دوز ۸ mg/kg عصاره گیاهی(در یک میلی لیترسالین) به مدت دو ماه گاواژ شدند. گروه چهارم پس از عمل جراحی اوارکتومی، به مدت دو ماه با دوز ۴۰µg/kg استرادیول والرات (در یک میلی لیترسالین) گاواژ شدند. گروه پنجم نیز پس از عمل جراحی اوارکتومی، به مدت دو ماه با دوز مشخص ۸۰mg/kg عصاره گیاهی و ۱۰۰µg /kg تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن؛ در یک میلی لیترسالین) گاواژ شدند.

داروها: داروهای مورد استفاده شامل عصاره آبی الکلی گیاه پنج انگشت، استرادیول والرات، (تولید شده شرکت داروسازی ابوریحان – ایران) و تاموکسیفن (تولید شده شرکت داروسازی ایران– هورمون α) بودند.

روش تهیه عصاره گیاهی: این گیاه در اردیبهشت ماه ۱۳۹۰ در استان اصفهان شهرستان خورو بیابانک، روستای بازیاب، در ارتفاع ۱۳۵۰ متری از سطح دریا جمع آوری و توسط کارشناسان هرباریوم مرکزی اصفهان مورد تأیید قرار گرفت (شماره ثبت ۹۲۵۲). میوه خشک گیاه آسیاب شد، ۵۰۰ گرم از آن با اتانول ۵۰ درصد در دستگاه سوکسله عصاره گیری شد و سپس با دستگاه روتاری تبخیر حلال انجام گرفت و در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد در آون خشک شد. در پایان، از پودر حاصله دوز های مورد نظر در نرمال سالین تهیه گردید.

جراحی اوارکتومی: موش ها با تزریق داخل صفاقی محلول کتامین سولفات ۵۰ mg/kg و زایلازین ۴ mg/kg، بیهوش و سپس ناحیه شکمی حیوان تراشیده شد. در طرفین بخش شکمی بین دو پستان ۲ و ۳ کنار عضله ران موش شکافته شد و تخمدان توسط دستگاه کوتر جدا و خارج گردید و در پایان ۲۲۰۰۰µ.i/kg پنی سیلین عضلانی به هر حیوان تزریق گردید. به مدت شش روز بعد از اوارکتومی اسمیر واژن تهیه شد و در صورتی اوارکتومی موفقیت آمیز در نظر گرفته شد که طرح سرخسی در گسترش اسمیر و همچنین سلول های شاخی مشاهده نمی شدند (۴).

تست رفتار شبه اضطرابی: برای سنجش اضطراب، مدل رفتاری ماز بعلاوه ای شکل (Elevated plus-maze) مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱). این ارزیابی بر اساس مدلی که توسط Pellow و همکارانش برای اولین بار ارائه شد، صورت گرفت (۲۱). این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت مثبت (+) است. ابعاد راهروی باز و بسته ۵۰×۱۰cm بوده و دو طرف و انتهای راهرو بسته دیواره‌ای به بلندی ۴۰cm دارد که برای جلوگیری از افتادن موش‌ها در دو طرف و انتهای راهروی باز لبه‌ای به ارتفاع ۱ سانتیمتر از جنس شیشه نصب گردیده است. چهار راهرو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتیمتر منتهی می‌شوند. ماز توسط پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰ cm از سطح زمین قرار گرفت. موش‌ها درون محدوده مرکزی ماز قرار داده شدند، به طوری که رو به یک راهروی باز قرار گیرند. نور مناسب توسط یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتیمتری از مرکز ماز قرار داشت، تامین شد. در مدت ۵ دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت های مختلف ماز حرکت می‌کرد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهروی باز می شد؛ تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهروی بسته می‌شد؛ مدت زمانی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.4.8]

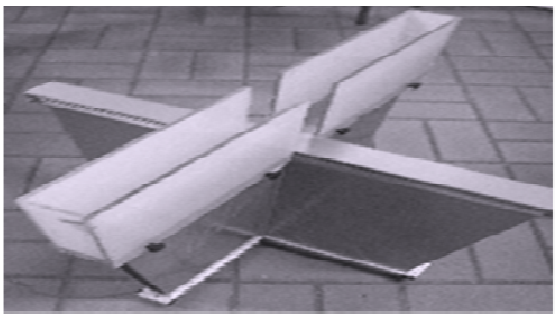
که حیوان در راهروی باز باقی می‌ماند؛ و نهایتاً مدت زمانی که حیوان در راهروی بسته Plus- maze باقی می‌ماند به روش فیلمبرداری اندازه گیری شد (۲۱). منظور از ورود به راهروی باز یا بسته هنگامی است که هر چهار پای حیوان در راهروی مورد نظر قرار می‌گرفت. زمان گذرانده شده در هر راهرو نیز بر همین اساس محاسبه شد. برای هر حیوان درصد ورود به راهروی باز و درصد زمان گذرانده شده در راهروی باز به طریق زیر محاسبه شد:

درصد ورود به راهروی باز (%Open Arm Entries; %OAE) = تعداد ورود به راهرو باز / تعداد ورود به راهرو باز+ تعداد ورود به راهرو بسته ×۱۰۰

درصد زمان گذرانده شده در راهرو باز (%Open Arm Time; %OAT) = مدت زمان گذرانده شده در راهروی باز / مدت زمان گذرانده شده در راهروی باز + مدت زمان گذرانده شده در راهرو بسته ×۱۰۰.

افزایش معنی‌دار هر کدام از دو پارامتر فوق نشان‌دهنده کاهش اضطراب است اگرچه فاکتور %OAE نسبت به فاکتور %OAT دارای حساسیت کمتری در ثبت رفتار اضطرابی و یا ضد اضطرابی حیوان است (۲۲).

فعالیت حرکتی: برای اندازه گیری فعالیت حرکتی حیوانات از یک جعبه شیشه ای (۳۵cm × ۳۵cm × ۳۵cm) با کف پلاستیکی مشکی استفاده شد. فعالیت حرکتی هر حیوان به مدت ۳۰ دقیقه توسط دوربینی که در بالای جعبه قرار داشت، ثبت گردید. سپس با نرم افزار Ethovision کل مسافت طی شده و متوسط سرعت بر حسب سانتی متر بر ثانیه برای هر حیوان تعیین گردید (۲۳).



شکل ۱. ماز بعلاوه ای شکل (Elevated plus-maze)

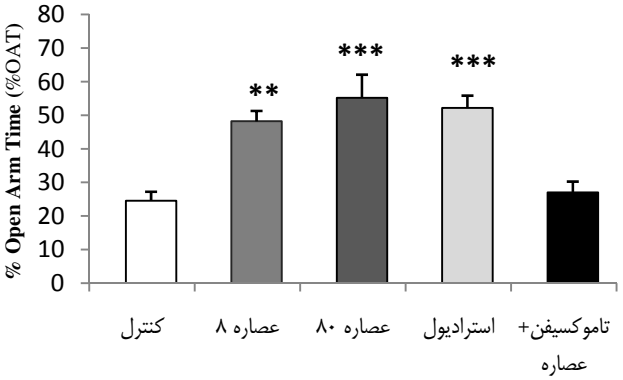
برای مقایسه داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و سپس آزمون توکی (Tukey Post-hoc) استفاده شد و p<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

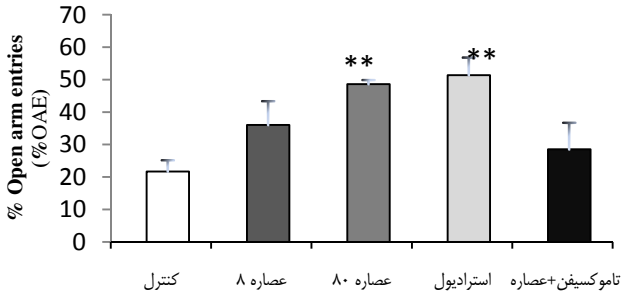
اثر عصاره گیاه پنج انگشت بر رفتارهای شبه اضطراب: عصاره گیاهی توانسته است فاکتورOAT ٪ را در هر دو دوز ۸۰mg/kg و ۸ mg/kg به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش دهد (نمودار ۱) (p<۰/۰۰۱ و p<۰/۰۰۵) همچنین دوز ۸۰mg/kg گیاه (۶/۹۱٪±۵۵/۱۷٪)، فاکتور OAE٪ (درصد تعداد دفعات ورود حیوانات گروه های مختلف به بازوی باز) را در به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل (۲/۷۴٪±۲۴/۵٪) افزایش داد (p<۰/۰۰۵، نمودار شماره ۲) که نشان دهنده اثرات ضد اضطراب این دارو است.

اثر استرادیول بر رفتارهای شبه اضطراب: گاواژ استرادیول والرات در دوز (۴۰µg/kg) نشان داد که این دارو توانسته است فاکتور OAT٪ را به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش دهد (p<۰/۰۰۱؛ نمودار شماره ۱). همچنین استروژن فاکتور OAE٪ را به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد (p<۰/۰۰۵، نمودار شماره ۲) که نشان دهنده اثرات ضد اضطراب این دارو است.

اثر تاموکسیفن با دوز ۱۰۰µg/kg و عصاره گیاهی با دوز ۸۰mg/kg بر رفتارهای شبه اضطراب: گاواژ تاموکسیفن در دوز (۱۰۰µg/kg) به همراه عصاره گیاهی در دوز ۸۰mg/kg تفاوت معنی داری در فاکتور OAT٪ و فاکتور OAE٪ (نمودارهای شماره ۱و ۲) نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرده است که نشان دهنده این است که تاموکسیفن (آنتاگونیست استروژن) با کاهش خاصیت فیتواستروژنی عصاره گیاه، رفتارهای شبه اضطراب ایجاد کرده است.



نمودار ۱. بررسی اثر عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای ۸۰mg/kg و ۸mg/kg، استرادیول در دوز ۴۰µg/kg و ترکیب تاموکسیفن و عصاره گیاهی با دوزهای µg /kg ۱۰۰ و ۸۰mg/kg، بر فاکتورOAT %. داده ها به صورت mean±SEM بیان شده است. P<0.001* و P<0.005 ** در مقایسه با گروه کنترل بوده و N برابر ۷ در هرگروه می باشد.**



نمودار شماره۲. بررسی اثر عصاره گیاهی پنج انگشت در دوزهای ۸۰mg/kg و ۸mg/kg، استرادیول با دوز µg/kg ۴۰ و ترکیب تاموکسیفن و عصاره گیاهی با دوزهای µg/kg ۱۰۰ و ۸۰mg/kg، بر فاکتور OAE%. داده ها به صورت mean±SEM بیان شده است. P<0.005 در مقایسه با گروه کنترل بوده و N برابر ۷ در هرگروه می باشد.**

بحث و نتیجه گیری

یافته های این مطالعه نشان داد که عصاره گیاه پنج انگشت در دوز های ۸ mg/kg و ۸۰mg/kg رفتارهای شبه اضطراب ناشی از اوارکتومی را کاهش می دهد که این اثرات بخصوص در دوز بالای گیاه با استروژن برابری می کند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.4.8]

همچنین آنتاگونیست استروژن اثر ضد اضطرابی گیاه را کاهش داد که بیانگر این است که عصاره گیاه احتمالاً از طریق اثر بر رسپتور استروژن اثر ضد اضطرابی خود را اعمال کرده است. از آنجا که عصاره های گیاه و استروژن بر فعالیت حرکتی حیوانات تأثیری نداشتند، لذا تفاوت در رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از تغییر فعالیت حرکتی نبوده است.

Albertazzi و همکاران، در مطالعه ای اثر تغذیه مکمل با سویا بر روی ۵۴ زن یائسه که در روز حداقل ۷ بار دچار گر گرفتگی می شدند را بررسی کردند و متوجه شدند که میزان گرگرفتگی کاهش یافته است (۲۴). li و همکاران، در مطالعه ای اثر سویا و داروهای سنتی چین را که حاوی فیتواستروژن هستند، بر زنان بررسی و مشاهده کردند که میزان دردهای ناشی از قاعدگی را کاهش می دهد (۲۵). Gallo و همکاران نیز، اثر فیتواستروژن های سویا را بر روی سلول های (MC-7) تومور سینه بررسی کردند و مشاهده نمودند که فیتواستروژن ها مانع از رشد سلول های (MC-7) تومور سینه شده اند (۲۶). Pan و همکاران، که اثر تغذیه مکمل با سویا را بر حافظه و بیان رسپتور BDNF و TrkB مطالعه کردند، نشان دادند که سویا با خاصیت فیتواستروژنی خود حافظه را بهبود بخشیده و بیان رسپتورهایBDNF و TrkB را که باعث رشد سیناپس ها می شوند، افزایش داده است (۲۷). Sami ei و همکاران در مطالعه خود نشان داد که سویا با کمی اختلاف توانسته همانند HRT سبب بهبودی علائم سندرم یائسگی شود که با افزایش دوز مصرفی آن نتایج بهتر هم شده است (۲۸). همچنین در مطالعه دیگری نشان داده شده که گیاه پنج انگشت بر کاهش گرگرفتگی دوران یائسگی موثر بوده است (۵).

نظر به اینکه داروهای گیاهی نیز ممکن است دارای عوارضی باشند و همچنین درمان های جایگزین با گیاهان فیتواستروژنی در طولانی مدت ممکن است عوارض جانبی به دنبال داشته باشند، لذا، لازم است مطالعات بیشتری در خصوص بررسی اثرات جانبی این گیاهان انجام شود و بهتر است بررسی تغییرات هیستولوژیک در بافت های هدف استروژن، نظیر رحم و پستان ها باشد. در مجموع داده های این مطالعه نشان داد که عصاره گیاه پنج انگشت قادر است رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از فقدان هورمون های تخمدانی را کاهش دهد به گونه ای که با دوز mg/kg ۸۰ به اندازه استرادیول مؤثر بود. اثر گیاه با آنتاگونیست استروژن مهار شد و لذا احتمالاً گیاه با اثر بر رسپتور استروژن رفتار شبه اضطرابی را کاهش داده است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان به دلیل حمایت مالی از تحقیق تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.4.8]

Effect of Vitex Agnus Castus Extraction on Anxiety-Like Behaviors in Ovariectomized Rats

N. Honari (MSc) [1,2], I. Pourabolli (PhD) [2], E. Hakimizadeh (MSc) [1], A. Roohbakhsh (PhD) [1], A. Shamsizadeh (PhD) [1], R. Vazirinejad (PhD) [1], M.R. Rahmani (MSc) [1], H.A. Rezazadeh (MSc) [1], P. Yazdian (MD) [1], M. Allahtavakoli (PhD) [1*]

1. Physiology-Pharmacology Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
2. Department of Biology, Basic Sciences School, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(5); Sep 2012; pp: 29-35.

Received: Jan 4th 2012, Revised: Feb 8th 2012, Accepted: May 2nd 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Menopause is the cessation of ovarian activity and anxiety is one of its symptoms. Many studies show that anxiety is due to decreased estrogen levels after menopause. Since phytoestrogens are plant sterols that are similar to estrogen in structure and function, so the present study was done to evaluate the effect of vitex agnus castus, which has high levels of phytoestrogen on anxiety in ovariectomized rats and compare its effect with estrogen and tamoxifen.

METHODS: In this experimental study thirty-five female Wistar rats (150 to 200g) were divided into five groups as following: control group, Vitex agnus castus at the dose of 80 mg/kg, Vitex agnus castus at the dose of 8 mg/kg, Estradiol valerat at the dose of 40 µg/kg, and the combination of tamoxifen (100 mg/kg) and herbal extract (80mg/kg). All animals were ovariectomized by cauterizing ovaries through bilateral incisions under anesthesia. After two months, anxiety-related indices (% OAE) and (% OAT) was determined using elevated plus-maze test of anxiety for 5 minutes.

FINDINGS: Compared to the control group (21.67%±3.47%), Vitex agnus castus extract at the dose of 8 mg/kg (36%±7.34%) or 80 mg/kg (48.61%±1.25) ($p<0.005$ and $p<0.001$, respectively) increased the open arm time (%OAT). The plant also increased open arm entries (%OAE) at the dose of 80 mg/kg (55.17%± 6.91% vs. 24.5%± 2.74% in control) ($p<0.005$). Locomotor activities were not significantly different among groups.

CONCLUSION: Based on our data, Vitex agnus castus showed estrogen-like effects on reducing anxiety-like behaviors in ovariectomized rats.

KEY WORDS: *Vitex agnus castus, Anxiety, Ovariectomy, Menopause.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Physiology-Pharmacology Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
Tel: +98 391 5229171
E-mail: allahtavakoli@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.4.8]

References

1. Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-oestrogens. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003;17(2):253-71.
2. Welshons WV, Murphy CS, Koch R, Calaf G, Jordan VC. Stimulation of breast cancer cells in vitro by the environmental estrogen enterolactone and the phytoestrogen equol. Breast Cancer Res Treat 1987;10(2):169-75.
3. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G. Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. BMJ 1990;301(6757):905-6.
4. Li H, Li SL, Wu ZH, Gong L, Wang JL, Li YZ. Effect of traditional Chinese herbal Bu-Wang-San on synaptic plasticity in ovariectomised rats. J Pharm Pharmacol 2009;61(1):95-101.
5. Kazemian A, Boroumand Far Kh, Ghanadi AR, Noorian K. Effect of Vitagnus and Passi-pay on hot flash of menopausal women. Shahrekord Univ Med Sci J 2005;7(1):39-45. [in Persian]
6. Ball ER, Caniglia MK, Wilcox JL, et al. Effects of genistein in the maternal diet on reproductive development and spatial learning in male rats. Horm Behav 2010;57(3):313-22.
7. Su J, Sripanidkulchai K, Wyss JM, Sripanidkulchai B. Curcuma comosa improves learning and memory function on ovariectomized rats in a long- term Morris water maze test. J Ethnopharmacol 2010;130(1):70-5.
8. Samiei H, Sinai S. Effects of hormone replacement therapy compared with soybean (HRT) in relieving menopausal symptoms protests J Babol Univ Med Sci J 2006;7(4):36-43. [in Persian]
9. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. Soc Sci Med 2002;55(11):1975-88.
10. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. Prog Neurobiol 2003;70(2):83-244.
11. Lim L, Ng TP, Chua HC, et al. Generalised anxiety disorder in Singapore: prevalence, co-morbidity and risk factors in a multi-ethnic population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2005;40(12):972-9.
12. Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. Am J Psychiatry 1997;154(12):1641-7.
13. Arushanian EB, Chernysheva EM. A comparative evaluation of the effect of removal of the epiphysis and damage to the amygdala on the behavioral reactions of rats. Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova 1996;46(4):762-8.
14. Arpels JC. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. J Reprod Med 1996;41(9):633-9.
15. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women: lessons we have learned. Behav Neurosci 2012;126(1):123-7.
16. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the women's health initiative. Obstet Gynecol 2005;105(5 Pt 1):1063-73.
17. Hammond CB. Women's concerns with hormone replacement therapy--compliance issues. Fertil Steril 1994; 62:157S-160S.
18. Webster DE, Lu J, Chen SN, Farnsworth NR, Wang ZJ. Activation of the mu-opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: implication for its use in PMS. J Ethnopharmacol 2006;106(2):216-21.
19. Chen SN, Friesen JB, Webster D, et al. Phytoconstituents from Vitex agnus-castus fruits. Fitoterapia 2011;82(4):528-33.
20. Zargari A. Medicinal plants. 4th ed. Tehran: University of Tehran Press 2011; pp: 733-48.
21. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. J Neurosci Methods 1985;14(3):149-67.
22. Zarrindast MR, Farahvash H. Effects of GABA-ergic drugs on penile erection induced by apomorphine in rats. Psychopharmacology (Berl) 1994;115(1-2):249-53.
23. Rajabi S, Shamsizadeh A, Amini H, et al. Effect of DSP-4 induced central noradrenergic depletion on tactile learning in rat. Neurol Res 2012;34(1):80-4.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.4.8]

24. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, Bonaccorsi G, De Aloysio D, Morton MS. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. Obstet Gynecol 1999;94(2):229-31.
25. Li M, Poon P, Woo J. A pilot study of phytoestrogen content of soy foods and traditional Chinese medicines for women's health in Hong Kong. Int J Food Sci Nutr 2004;55(3):201-5.
26. Gallo D, Ferlini C, Fabrizi M, Prislei S, Scambia G. Lack of stimulatory activity of a phytoestrogen-containing soy extract on the growth of breast cancer tumors in mice. Carcinogenesis 2006;27(7):1404-9.
27. Pan M, Li Z, Yeung V, Xu RJ. Dietary supplementation of soy germ phytoestrogens or estradiol improves spatial memory performance and increases gene expression of BDNF, TrkB receptor and synaptic factors in ovariectomized rats. Nutr Metab (Lond) 2010;7:75.
28. Samiei H, Sina S. Comparison of the therapeutic effects of soybeans with HRT on menopausal syndrome manifestations. J Babol Univ Med Sci 2005;7(4):36-43. [in Persian]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.4.8]