

مطالعه اثرات ضددردی عصاره گیاه داروаш (*Viscum album*) متعاقب آسیب عصب سیاتیک در موش صحرایی: نقش سیستم‌های اوپیوئیدرژیک، نیتریک اکسید و سروتونرژیک

محمد دودمانی^{۱*}، سارینا قدسی^۲

۱. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده علوم دامپزشکی تخصصی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران- ایران.
۲. دانش‌آموخته دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده علوم دامپزشکی تخصصی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران- ایران.

پذیرش: ۶ اردیبهشت‌ماه ۱۴۰۴

دریافت: ۴ آبان‌ماه ۱۴۰۳

چکیده

هدف از مطالعه حاضر، تعیین فعالیت ضددردی عصاره اتانوتیک گیاه داروаш با نام علمی (*Viscum album* (EEVA) و برهم‌کنش آن با سیستم‌های اوپیوئیدرژیک، نیتریک اکسید و سروتونرژیک بر آسیب تجربی عصب سیاتیک در موش صحرایی بود. در این مطالعه، ۱۷۰ موش صحرایی نر بالغ به دنبال لیگاتور کردن عصب سیاتیک، به طور تصادفی در ۴ گروه آزمایشی قرار گرفتند. در گروه اول، حیوانات به صورت داخل صفاقی (IP) مورد تزریق سرم فیزیولوژی، EEVA (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰) و مورفین (۵ mg/kg) قرار گرفته و پس از ۳۰ دقیقه، فرمالین (۱ درصد) به سطح کف و پنجه پا راست حیوانات تزریق شد. به حیوانات گروه دوم، سرم فیزیولوژی، نالوکسان (۲ mg/kg) EEVA (۴۰۰ mg/kg) و نالوکسان + EEVA تزریق شد. در گروه سوم، به موش‌ها سرم فیزیولوژی، L-NAME (۱۰ mg/kg) EEVA (۴۰۰ mg/kg) و L-NAME + EEVA تزریق شد. در گروه چهارم، تزریق سرم فیزیولوژی، سیپروهپتادین (۴ mg/kg) EEVA (۴۰۰ mg/kg) و سیپروهپتادین + EEVA صورت گرفت. سپس زمان صرف شده برای لیسیدن پنجه در فاز اول و دوم پس از تزریق فرمالین بررسی شد. بر اساس یافته‌ها، EEVA (۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg) زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه مورد تزریق را کاهش داد ($P < 0.05$). درمان با نالوکسان به طور معنی‌داری اثر ضد دردی EEVA را کاهش داد ($P < 0.05$). این نتایج حاکی از آن است که EEVA دارای فعالیت ضددردی بوده که در موش‌های صحرایی از طریق سیستم اوپیوئیدرژیک و سروتونرژیک اثرگذار است.

واژگان کلیدی: ضددردی، داروаш، آسیب عصب سیاتیک، موش صحرایی

مقدمه

عصاره‌های آلبوم ویسکوم (VAE) دارای محتوای فلاونوئیدهای مختلفی مانند 5,7-dimethoxyflavanone- 4'-O- [5'''-O-trans-cinnamoyl- β -d- apiofuranosyl]- β -d-glucopyranoside می‌باشند که قادر به عبور از سد خونی مغزی و اثرگذاری بر سیستم عصبی مرکزی هستند. آن‌ها قادر به مهار استیل کولین استراز (AChE) و ایجاد اثر ضددردی در تست انقباض ناشی از p-benzoquinone در موش هستند (۲۱). این گیاه حاوی لکتین MLI مخصوص گالاکتوزید است که اثرات بتا اندورفین را بهبود می‌بخشد (یک اوپیوئید درون‌زا که اثر ضددردی آن شناخته شده است) (۳). مورفین سولفات تزریقی یکی از داروهای

گیاه *Viscum album* که در فارسی به آن داروаш می‌گویند، درختچه‌ای است چوبی و چند ساله که روی درختان سوزنی برگ، گل‌های کوچک و توت‌های سفید رشد می‌کند. طب سنتی داروаш را به عنوان یک داروی سنتی برای مدیریت التهاب، فشار خون بالا، زخم و سایر بیماری‌ها به دلیل وجود ترکیبات زیست فعال مختلف می‌شناسد (۱۹). گزارش شده است که عصاره‌های آبی و اتانولی داروаш، دارای اثرات مهاری بر روی سیتوکین‌های مشتق از ماکروفاژها مانند اینترلوکین-۱ α (IL-1 α)، اینترلوکین-۱ β (IL-1 β)، فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF- α) در پاسخ‌های ایمنی التهابی است (۱۷).



مهم در دامپزشکی است که در دسته مخدرها (اپیوئیدها) قرار می گیرد و به عنوان یک مسکن قوی برای تسکین دردهای شدید، به ویژه در جراحی ها و آسیب های جدی، مورد استفاده قرار می گیرد. در مواردی که حیوان دچار مسمومیت با اپیوئیدها شده باشد، نالوکسان هیدروکلراید تزریقی که یک آنتاگونیست اپیوئیدی است، به عنوان پادزهر برای خنثی سازی اثرات این ترکیبات به کار می رود و در شرایط اورژانسی بسیار حائز اهمیت است. از سوی دیگر، $\text{N}\omega\text{-Nitro-L-Arginine Methyl Ester}$ که به اختصار L-NAME نامیده می شود، یک مهارکننده نیتریک اکسید سنتاز است که در مطالعات تحقیقاتی دامپزشکی برای بررسی تأثیر نیتریک اکسید بر سیستم های فیزیولوژیک مختلف، به ویژه در عملکرد قلبی-عروقی حیوانات، مورد استفاده قرار می گیرد. در حوزه داروهای آنتی هیستامینی، سیپروهیتادین هیدروکلراید به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده H_1 شناخته می شود و در دامپزشکی برای تحریک اشتها در حیواناتی مانند گربه ها و همچنین در کنترل واکنش های آلرژیک مورد استفاده قرار می گیرد.

درد نوروپاتیک یک شرایط مزمن است که شامل احساس ناخوشایند سوزش یا سوزن سوزن شدن، افزایش حساسیت به محرک های مضر (هیپرآلژزی) و درد ناشی از آسیب های بافتی یا عفونت است (۷). آسیب ها و عفونت های بافتی با سندرم های نوروپاتیک همراه است (۲۲). پس از آسیب عصبی، فعال شدن و تولید سلول های پیش و ضد التهابی در سلول عصبی آسیب دیده و نخاع، به ایجاد حساسیت محیطی و مرکزی دامن می زند. ایجاد تجربی آسیب عصب سیاتیک و لیگاتور آن، تکنیک مفیدی برای تعیین پاتوفیزیولوژی درد نوروپاتیک است (۲۰). بحث زیادی در مورد مدیریت درد نوروپاتی وجود دارد و درمان های دارویی در نیمی از این بیماران اثر مثبت دارند (۲۳).

علی رغم اینکه عصاره داروهای (VAE) دارای فعالیت ضد درد است، گزارشی برای مکانیسم عصبی احتمالی وجود ندارد، بنابراین این مطالعه باهدف تعیین فعالیت ضد درد عصاره اتانوتیک داروهای (EEVA) و برهم کنش

آن با سیستم های اپیوئیدرژیک، نیتریک اکسید و سروتونرژیک بر آسیب تجربی عصب سیاتیک در موش صحرایی انجام پذیرفت.

مواد و روش کار

در این مطالعه ۱۷۰ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) در ۴ گروه آزمایشی مورد استفاده قرار گرفتند. هر یک از گروه ها، خود به چند زیرگروه تقسیم شدند (در کل ۱۷ زیرگروه) که زیرگروهی که به آن سرم فیزیولوژی تزریق شد، به عنوان کنترل در نظر گرفته شد. بیهوشی با ترکیب کتامین HCL (۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین HCL (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) القا شد. پنجه راست تراشیده و با محلول ۱۰ درصد بتادین استریل شد. بستن جزئی عصب سیاتیک با یک لیگاتور محکم با استفاده از بخیه جراحی ۴-۰، در حدود یک سوم تا یک دوم قطر عصب سیاتیک واقع در سمت راست پنجه انجام شد، به نحوی که آسیب ایجاد شده ماندگار باشد. در گروه آزمایشی ۱، حیوانات به صورت داخل صفاقی (IP) مورد تزریق سرم فیزیولوژی، EEVA (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و مورفین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) قرار گرفته و پس از ۳۰ دقیقه، ۱۰ میکرولیتر فرمالین ۱٪ به سطح کف و پنجه پا راست حیوانات تزریق شد (۲، ۱۱). این آزمایش طبق پروتکل پیشنهادی Hunskaar و Hole (۹) انجام پذیرفت. ۳۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین، زمان صرف شده برای لیسیدن پنجه مورد تزریق به عنوان فاز اول (۵-۰ دقیقه) و مرحله دوم (۳۰-۱۵ دقیقه) (۵) در نظر گرفته شد. به حیوانات گروه آزمایشی ۲، سرم فیزیولوژی، نالوکسان (۲ میلی گرم بر کیلوگرم)، EEVA (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و نالوکسان + EEVA تزریق شد. در گروه دارای دو تزریق، ابتدا آنتاگونیست تزریق شد و ۱۵ دقیقه بعد EEVA (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و ۱۵ دقیقه بعد از آن فرمالین تزریق شد و زمان لیسیدن پنجه در هر دو مرحله بررسی شد. در گروه آزمایشی ۳، سرم فیزیولوژی، EEVA (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، L-NAME (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و EEVA (۴۰۰





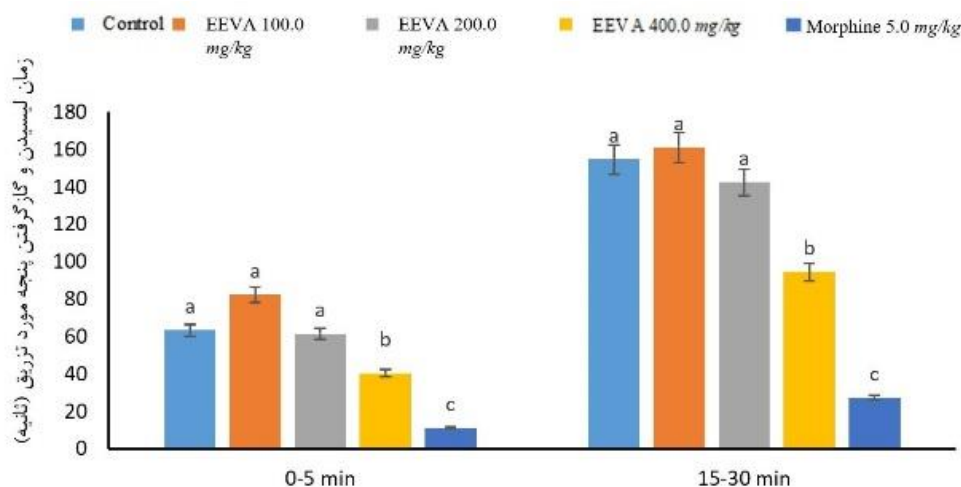
Statistics for Windows, Version 18.0. (Chicago: SPSS Inc). تجزیه و تحلیل شد و به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد (SE) ارائه شد. همچنین برای تفاوت بین گروه‌ها از آزمون Tukey post-hoc استفاده شد. $P < 0.05$ نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در گروه اول، تزریق EEVA (۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) به صورت وابسته به دوز، زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه مورد تزریق شده را نسبت به گروه کنترل کاهش داد ($P < 0.05$). به همین ترتیب، مورفین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) این زمان را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.05$) (شکل ۱).

میلی گرم بر کیلوگرم) + L-NAME (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تزریق شد. در گروه آزمایشی ۴، موش‌ها سرم فیزیولوژی، EEVA (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، سیپروهپتادین (۴ میلی گرم بر کیلوگرم) و EEVA (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) + سیپروهپتادین (۴ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. دوزهای داروهای مورد استفاده بر اساس گزارش‌های قبلی (۶) و همچنین یک مطالعه مقدماتی انتخاب شدند. روش‌های آزمایشی بر اساس راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی برای بررسی درد آزمایشی در حیوانات دنبال شد. این مطالعه به تایید کمیته اخلاق دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی رسیده (کد مصوبه اخلاق: IR.IAU.SRB.REC.1400.029).

داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸.۰ (PASW)



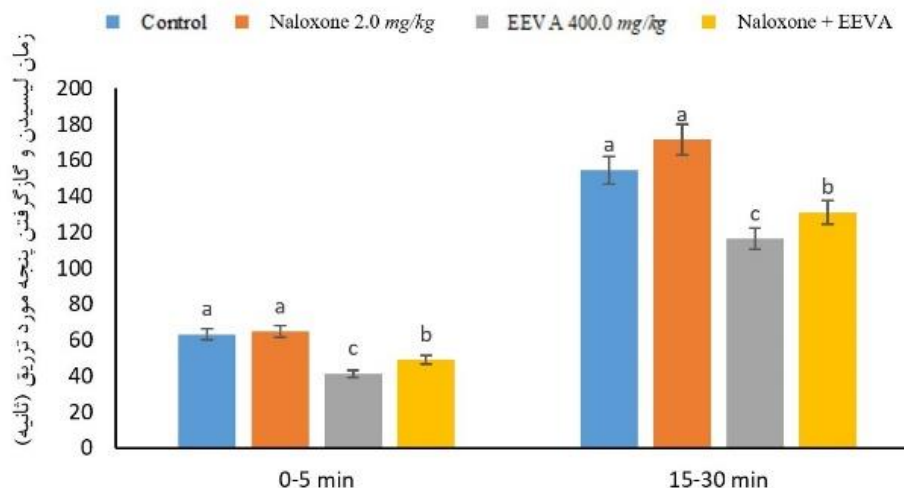
شکل ۱- اثر عصاره دارویش و مورفین بر زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه مورد تزریق در موش صحرایی با عصب سیاتیک لیگاتور شده ($n=50$). عصاره اتانوتیک دارویش. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ SE بیان شده‌اند. حروف نامشابه تفاوت معنی‌دار بین تیمارها را نشان می‌دهد ($P < 0.05$).

مقایسه با گروهی که در آن تنها EEVA تزریق شده بود به طور قابل توجهی کاهش داد ($P < 0.05$). در مورد گروه ۳، L-NAME (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) تأثیر معنی‌داری بر مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن در مقایسه با گروه کنترل نداشت ($P > 0.05$). در حالی که EEVA (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) این زمان را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش

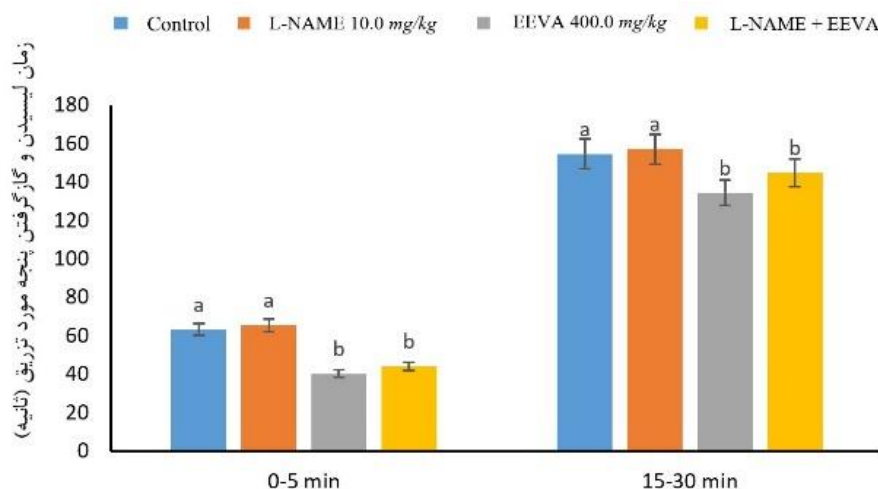
در گروه آزمایشی ۲، نالوکسان (۲ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) تأثیر معنی‌داری بر زمان لیسیدن و گاز گرفتن در مقایسه با گروه کنترل نداشت ($P > 0.05$) (شکل ۲). EEVA (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) این زمان را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.05$). علاوه بر این، تجویز آنتاگونیست گیرنده مواد افیونی، اثر ضددرد EEVA را در

آن صرفاً EEVA تزریق شده بود، تأثیر معنی داری بر اثر ضد دردی EEVA نداشت ($P > 0.05$) (شکل ۳).

داد ($P < 0.05$). درمان با L-NAME (L-N^G-Nitro arginine methyl ester) در مقایسه با گروهی که در



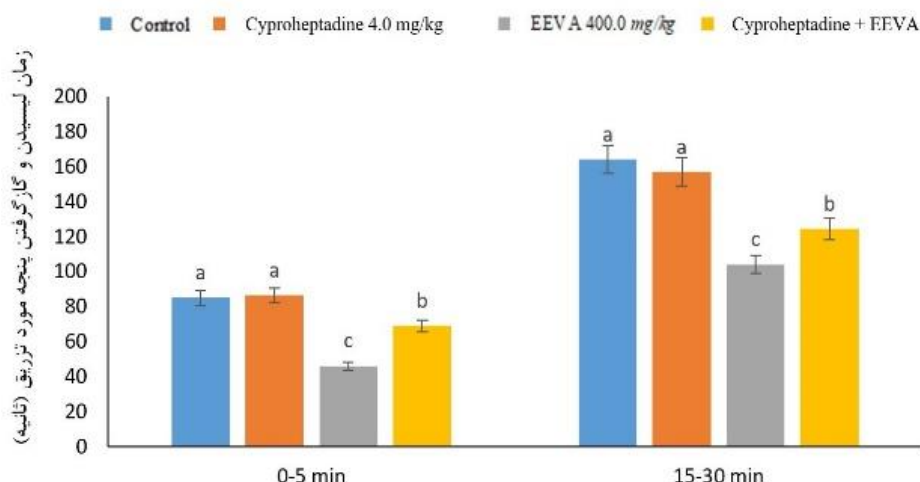
شکل ۲- تأثیر عصاره داروهای، نالوکسان و تزریق همزمان آن‌ها بر زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه تزریق شده در موش صحرایی با عصب سیاتیک لیگاتور شده ($n=40$). داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ SE بیان شده‌اند. حروف نامشابه تفاوت معنی دار بین تیمارها را نشان می‌دهد ($P < 0.05$).



شکل ۳- اثر عصاره داروهای، L-NAME و تزریق همزمان آن‌ها بر زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه تزریق شده در موش صحرایی با عصب سیاتیک لیگاتور شده ($n=40$). داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ SE بیان شده‌اند. حروف نامشابه تفاوت معنی دار بین تیمارها را نشان می‌دهد ($P < 0.05$).

را نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش داد ($P < 0.05$). درمان با سیپروهپتادین به طور قابل توجهی اثر ضد دردی EEVA را در مقایسه با گروهی که تنها با EEVA تیمار شده بود کاهش داد ($P < 0.05$).

همانطور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، سیپروهپتادین (۴ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) تأثیر معنی داری بر زمان لیسیدن و گاز گرفتن در مقایسه با گروه کنترل نداشت ($P > 0.05$). EEVA (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) زمان لیسیدن و گاز گرفتن



شکل ۴- تأثیر عصاره دارو، سیپروهپتادین و تزریق همزمان آن‌ها بر زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه تزریق شده در موش صحرایی
نر بسته شده با عصب سیاتیک ($n=40$). داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ SE بیان شده‌اند.
حروف نامشابه تفاوت معنی‌دار بین تیمارها را نشان می‌دهد ($P<0.05$).^{a,b,c}

مهار پروستاگلاندین E2 ناشی از سیتوکین از طریق مهار انتخابی COX-2 اثر ضد التهابی دارد (۸) و شاید در مطالعه فعلی نتایج به دست آمده از طریق این مکانیسم واسطه باشد. با این حال، هیچ ارتباطی میان اثر درد EEVA با سیستم اکسید نیتریک وجود نداشت. محققان پیشنهاد کرده‌اند که در مورد جوندگان، سروتونین دارای توانایی تعدیل پاسخ‌های درد است (۱، ۱۸). این ادعا بر اساس شواهدی است که نشان می‌دهد گیرنده‌های سروتونین انتقال درد را تعدیل می‌کنند، زیرا فعال شدن این گیرنده‌ها در نخاع باعث ایجاد اثرات ضد دردی در تست‌های فرمالین و صفحه داغ می‌شود (۱۲).

گزارش شده است که درد القا شده در سطح داخلی پلانتار، توسط سروتونین سرکوب می‌شود. همچنین اثر ضد درد مرکزی 5-HT₃ در مدل صفحه داغ گزارش شده است (۴). دارو اثر ضد دردی مهارکننده‌های بازجذب سروتونین- نوراپی نفرین را در موش تضعیف می‌کند و اثر ضد دردی و ضد التهابی را از طریق محل‌های اثر مرکزی و محیطی ایجاد می‌کند (۱۳). این گیاه همچنین به عنوان ترکیب فعال در مدل‌های شیمیایی درد در مدل پیچ خوردگی ناشی از اسید استیک و در مدل لیسیدن پنجه ناشی از فرمالین، باعث مهار پاسخ‌های پیچ خوردگی و لیسیدن می‌شود (۱۴).

بحث

همان‌طور که مشاهده شد، EEVA پاسخ درد را در آسیب تجربی عصب سیاتیک در موش کاهش داد. درمان ابتدایی با نالوکسان نیز به طور قابل توجهی اثر ضد دردی EEVA را کاهش داد. پیش‌از این، گزارش شده بود که قسمت اتیل استات (VAE) برگرفته شده از گیاه دارو، حاوی 5,7- dimethoxyflavanone- 4'-O- [5'''- O- trans-cinnamoyl- β -d-apiofuranosyl]- β - d-glucopyranoside است که در تست writhing و مدل ادم پنجه عقب ناشی از کاراگینان، فعالیت‌های ضد دردی و ضد التهابی داشته است (۱۷). عصاره بر پایه آب دارو اثر ضد التهابی را با مهار بیوسنتز پروستاگلاندین E2 ناشی از IL-1 β ایجاد کرده و اثری تنظیمی پس از رونویسی بر بیان COX-2 دارد (۱۵). با این حال، بر اساس محدودیت‌های مطالعه حاضر، امکان تعیین اثر EEVA بر واسطه‌های پیش التهابی در آسیب تجربی عصب سیاتیک در موش صحرایی وجود داشته است. گروهی از پژوهشگران در مطالعه‌ای (۱۰) گزارش دادند که تجویز خوراکی و داخل صفاقی عصاره الکلی دارو از طریق انتشار واسطه‌های موضعی مانند پروستاگلاندین، کینین، اینترلوکین، ماده P و پتاسیم، پاسخ درد را در هر دو تست صفحه داغ و فرمالین کاهش می‌دهد. دارو اثر با



- chronic constriction injury model of male rats. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2018;9(4):251.
- 7- Hassani FV, Rezaee R, Sazegara H, Hashemzaei M, Shirani K, Karimi G. Effects of silymarin on neuropathic pain and formalin-induced nociception in mice. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2015;18(7):715.
 - 8- Hegde P, Maddur MS, Friboulet A, Bayry J, Kaveri SV. Viscum album exerts anti-inflammatory effect by selectively inhibiting cytokine-induced expression of cyclooxygenase-2. *PLoS One*. 2011; 6(10): e26312.
 - 9- Hunskaar S, Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*. 1987; 30(1): 103-114.
 - 10- Khalili M, Farokhnasab N, Mirzaei M, Ansari F. Antinociceptive Effect of Oral and Intraperitoneal Administration of Alcoholic Viscum Album Fruit Extract in Male Rats. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology*. 2015;3(1):33-8.
 - 11- Koga K, Matsuzaki Y, Honda K, Eto F, Furukawa T, Migita K, et al. Activations of muscarinic M1 receptors in the anterior cingulate cortex contribute to the antinociceptive effect via GABAergic transmission. *Molecular pain*. 2017; 13: 1744806917692330.
 - 12- Luchese C, Prigol M, Acker CI, Nogueira CW. Antinociceptive effect of butyl (2-phenylethynyl) selenide on formalin test in mice: evidences for the involvement of serotonergic and adenosinergic systems. *European journal of pharmacology*. 2010; 644(1-3): 49-54.
 - 13- Mansouri MT, Naghizadeh B, Ghorbanzadeh B. Ellagic acid enhances the antinociceptive action of venlafaxine in mouse acetic acid-induced pain: An isobolographic analysis. *Pharmacological Reports*. 2015;67(3):473-7.
 - 14- Morucci F, Lopez P, Miño J, Ferraro G, Gorzalczany S. Antinociceptive activity of aqueous extract and isolated compounds of *Lithrea molleoides*. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;142(2):401-6.

گزارش شده است که فاز اولیه التهاب ناشی از آزاد شدن هیستامین، سروتونین و مواد مشابه است و فاز دوم با فعال شدن مواد شبه کینین مانند پروستاگلاندین ها، پروتئازها و لیزوزوم مرتبط است (۱۶). این بررسی پیشنهاد می کند که EEVA دارای فعالیت ضد دردی است و این اثر توسط سیستم اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک در موش صحرایی که عصب سیاتیک آن لیگاتور شده است، ایجاد می شود. با این حال، به دلیل محدودیت ها، قادر به تعیین تعاملات EEVA با سایر مسیرهای عصبی نبوده ایم. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای تعیین مکانیسم های عصبی دقیق برای فعالیت ضد درد داروаш در عصب سیاتیک لیگاتور شده مورد نیاز است.

منابع

- 1- Bonasera SJ, Schenk AK, Luxenberg EJ, Wang X, Basbaum A, Tecott LH. Mice lacking serotonin 2C receptors have increased affective responses to aversive stimuli. *PloS one*. 2015;10(12):e0142906.
- 2- Dehkordi FM, Kaboutari J, Zendehelel M, Javdani M. The antinociceptive effect of artemisinin on the inflammatory pain and role of GABAergic and opioidergic systems. *The Korean journal of pain*. 2019;32(3):160-7.
- 3- Dvoracko S, Stefanucci A, Novellino E, Mollica A. The design of multitarget ligands for chronic and neuropathic pain. *Future medicinal chemistry*. 2015;7(18):2469-83.
- 4- Giorno TBS, Moreira IGdS, Rezende CM, Fernandes PD. New β N-octadecanoyl-5-hydroxytryptamide: antinociceptive effect and possible mechanism of action in mice. *Scientific Reports*. 2018. ۱۰:۲۷(۱)۸;
- 5- Hajhashemi V, Sajjadi SE, Zomorodkia M. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Bunium persicum* essential oil, hydroalcoholic and polyphenolic extracts in animal models. *Pharmaceutical biology*. 2011;49(2):146-51.
- 6- Hasanvand A, Ahmadizar F, Abbaszadeh A, Amini-Khoei H, Goudarzi M, Abbasnezhad A, Choghakhori R. The antinociceptive effects of rosvastatin in





- 15- Nazaruk J, Orlikowski P. Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album* L. *Nat Prod Res*. 2016;30(4):373-85.
- 16- Orhan DD, Hartevioğlu A, Küpeli E, Yesilada E. In vivo anti-inflammatory and antinociceptive activity of the crude extract and fractions from *Rosa canina* L. fruits. *Journal of ethnopharmacology*. 2007; 112(2): 394-400.
- 17- Orhan DD, Küpeli E, Yesilada E, Ergun F. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of flavonoids isolated from *Viscum album* ssp. *album*. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2006;61(1-2):26-30.
- 18- Sasaki M, Kamiya Y, Bamba K, Onishi T, Matsuda K, Kohno T, et al. Serotonin plays a key role in the development of opioid-induced hyperalgesia in mice. *The Journal of Pain*. 2021;22(6):715-29.
- 19- Stefanucci A, Zengin G, Llorent-Martinez EJ, Dimmito MP, Della Valle A, Pieretti S, et al. *Viscum album* L. homogenizer-assisted and ultrasound-assisted extracts as potential sources of bioactive compounds. *Journal of food biochemistry*. 2020; 44(9): e13377.
- 20- Sumizono M, Sakakima H, Otsuka S, Terashi T, Nakanishi K, Ueda K, et al. The effect of exercise frequency on neuropathic pain and pain-related cellular reactions in the spinal cord and midbrain in a rat sciatic nerve injury model. *Journal of Pain Research*. 2018:281-91.
- 21- Szurpnicka A, Zjawiony JK, Szterk A. Therapeutic potential of mistletoe in CNS-related neurological disorders and the chemical composition of *Viscum* species. *Journal of ethnopharmacology*. 2019; 231: 241-52.
- 22- Trevisan G, Benemei S, Materazzi S, De Logu F, De Siena G, Fusi C, et al. TRPA1 mediates trigeminal neuropathic pain in mice downstream of monocytes/macrophages and oxidative stress. *Brain*. 2016; 139(5): 1361-77.
- 23- Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983; 16(2): 109-10.





A study on the analgesic effects of *Viscum album* plant extract following sciatic nerve damage in rats: the role of opioidergic, nitric oxide and serotonergic systems

Mohammad Doodmani^{1*}; Sarina Ghodsi²

1. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University; Science and Research Branch, Tehran- Iran.
2. DVM Graduate Student, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran- Iran.

Summary

Received: 26 October 2024

Accepted: 26 April 2025

The aim of the current study was to determine the anti-nociceptive activity of ethanoic extract of *Viscum album* (EEVA) and its interaction with the opioidergic, nitric oxide and serotonergic systems on experimental sciatic nerve injury in rat. This study, 170 adult male rats were randomly allocated into the 4 experimental groups following the sciatic nerve ligation. In the experimental group 1, the animals were injected intraperitoneally (i.p.) with saline, EEVA (100, 200 and 400 mg/kg), and morphine (5 mg/kg), and 30 minutes later with formalin into the plantar surface of the right paw. In the experimental group 2, the animals were injected with saline, naloxone (2 mg/kg), EEVA (400 mg/kg) and naloxone + EEVA. In experiment 3, rat injected with saline, L-NAME (10 mg/kg), EEVA (400 mg/kg) and L-NAME + EEVA. In experiment 4, injections were saline, cyproheptadine (4 mg/kg), EEVA (400 mg/kg) and cyproheptadine + EEVA. Then, the time spent for paw licking was monitored for the first and second phases after the formalin injection. Based on findings, EEVA (200 and 400 mg/kg, i.p.) decreased the time of licking and biting in the injected paw ($P < 0.05$). Pre-treatment with naloxone significantly decreased the anti-nociceptive effect of EEVA ($P < 0.05$). Pre-treatment with cyproheptadine significantly decreased the anti-nociceptive effect of EEVA ($P < 0.05$). These results suggested EEVA has anti-nociceptive activity and this effect is mediated by the opioidergic and serotonergic system in rat.

Keywords: Anti-nociceptive, *Viscum album*, Sciatic nerve injury, Rat

*Corresponding author: Mohammaddoodmani99@gmail.com

