مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۲، اسفند۱۳۹۰، صفحه ۴۶-۳۹

اثر گشاد کننده رگی عصاره آبی- الکلی بومادران بر آئورت ایزوله موش صحرایی

فاطمه هرندی زاده(MSc) [۱]، سیدمحمود حسینی(PhD) [۲]، مرتضی بهنام رسولی(PhD) [۱]، سعید نیازمند(PhD) [۳*]

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد
۲- گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۳- مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دریافت: ۹۰/۳/۱۹، اصلاح: ۹۰/۶/۱۶، پذیرش: ۹۰/۸/۱۸

خلاصه

سابقه و هدف: بومادران در طب سنتی گیاه شناخته شده ای است که علاوه بر خاصیت ضد تشنج و نیروزایی برای درمان افزایش ضربان قلب، احساس گرفتگی و درد در ناحیه قلب کاربرد دارد. گزارشاتی از اثرات آنتی هایپرتانسیو و هایپوتانسیو بومادران نیز ارائه شده است. این مطالعه به منظور بررسی اثر گشادکننده رگی عصاره آبی الکلی بومادران بر آئورت ایزوله موش صحرایی انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مداخله ای بر روی ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم که بطور تصادفی به ۶ گروه تقسیم گردیدند، انجام شد. در گروههای اول و دوم اثر غلظتهای تجمعی عصاره (۲۵ mg/ml، ۵، ۱) بر انقباض ناشی از فنیل افرین در رگ سالم و در رگی که اندوتلیوم آن توسط مالش یک میله فلزی به سطح داخلی، تخریب شده بود، بررسی گردید، در گروههای سوم و چهارم اثر غلظت‌های تجمعی عصاره بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم در رگ سالم و در رگی که اندوتلیوم آن تخریب شده بود، بررسی گردید، در گروههای پنجم و ششم اثر عصاره (۵ mg/ml) بر انقباض ناشی از فنیل افرین و کلرور پتاسیم در حضور مقادیر تجمعی کلسیم با استفاده از بساط بافت ایزوله بررسی شد.

یافته ها: عصاره انقباض ناشی از فنیل افرین در غلظت های ۲۵mg/ml و ۵ و ۱) در رگ سالم را به ترتیب میزان ۸٪، ۴۷٪ (p<۰/۰۰۱)، ۴۵٪ (p<۰/۰۰۱) و در رگی که اندوتلیوم آن تخریب شده بود به میزان ۱۶٪ (p<۰/۰۵)، ۵۶٪ (p<۰/۰۰۱) و ۵۴٪ (p<۰/۰۰۱) به ترتیب در غلظتهای mg/ml ۱، ۵ و ۲۵ کاهش داد. عصاره انقباض ناشی از کلرور پتاسیم در رگ سالم را به میزان ۱۸٪ (p<۰/۰۱)، ۵۷٪ (p<۰/۰۰۱)، ۵۷٪ (p<۰/۰۰۱) و در رگی که اندوتلیوم آن تخریب شده بود به میزان ۲.۵٪، ۴۷٪ (p<۰/۰۰۱) و ۵٤/۵٪ (p<۰/۰۰۱) به ترتیب در غلظتهای mg/ml ۱، ۵ و ۲۵ کاهش داد. عصاره انقباض ناشی از فنیل افرین را به میزان ۷٪ (p<۰/۰۰۱)، ۱۲٪ (p<۰/۰۰۱)، ۲۲٪ (p<۰/۰۰۱) و ۳۱/۵٪ (p<۰/۰۰۱) و انقباض ناشی از کلرور پتاسیم را به میزان ۵/۵٪ (p<۰/۰۱)، ۹/۳٪ (p<۰/۰۰۱)، ۱۹٪ (p<۰/۰۰۱) و ۷۴٪ (p<۰/۰۰۱) به ترتیب در حضور مقادیر تجمعی کلسیم از 10^{-5} تا 10^{-2} مهار کرد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که عصاره بومادران دارای اثر شل کنندگی غیر وابسته به اندوتلیوم بر روی عضله صاف عروق است، بخش مهمی از این اثر احتمالا از طریق مهار جریان ورودی کلسیمی از طریق کانالهای کلسیمی وابسته به گیرنده و نیز کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ در سلولهای عضله صاف رگ اعمال می‌گردد.

واژه های کلیدی: بومادران، آئورت، اندوتلیوم، شل کننده رگی.

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی شایع‌ترین اختلالات جدی در کشورهای توسعه یافته هستند. طبق گزارش انجمن قلب آمریکا در سال ۲۰۰۲، ۶۲ میلیون آمریکایی – ۳۲ میلیون زن و ۳۰ میلیون مرد (یعنی بیش از یک نفر از هر پنج نفر) دچار یک نوع بیماری قلبی عروقی (شامل هایپرتانسیون) بودند. میزان شیوع بصورت پیشرونده با افزایش سن از ۵ درصد در ۲۰ سالگی به ۷۵ درصد در سنین بالای ۷۵ سالگی افزایش می‌یابد. پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۰، بیماری‌های قلبی عروقی شایع‌ترین علت مرگ و میر در تمام دنیا باشد (۱). بومادران در طب سنتی گیاه شناخته شده‌ای است و به عنوان بند آورنده خون و التیام دهنده زخم‌ها، رفع اختلالات قاعدگی و سقط جنین، دفع سنگ کلیه، درمان ناراحتی‌های گوارشی و درمان صرع به کار می‌رود (۲). به علاوه خاصیت ضد تشنج و نیروزایی داشته و برای درمان افزایش ضربان قلب، احساس گرفتگی و درد در ناحیه قلب در طب سنتی کاربرد دارد (۳). به عنوان یک اشتها آور معطر در کم اشتهایی مصرف می‌شود. تحقیقات صورت گرفته بر روی این گیاه اثرات ضد دردی (۴)، اثرات ضد هلیکوباکترپیلوری (۵)، ضد میکروبی (۶)، خاصیت آنتی اکسیدانی (۷)، اثر ضد التهابی و ترمیمی و آنتی اولسری (۹و۸) و اسپاسمولیتیک (۱۱و۱۰) را نشان داده است. بومادران (Achillea wilhelmsii) پراکندگی زیادی در ایران دارد. این گیاه متعلق به شاخه دانه‌دارها، رده دو لپه‌ای‌ها، راسته آستراسه (Asteraceae) و تیره کاسنی (Compositaea) می‌باشد. گیاهی نسبتا کوچک، علفی، به

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۹۰۰۴۵۹ دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۸۸۲۸۵۶۴-۰۵۱۱
e-mail:niazmands@mums.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.5.9]

ارتفاع ۱۵ تا ۴۰ سانتی متر و دارای ساقه‌های منشعب است (۱۲). این گیاه دارای ترکیباتی نظیر سنئول (cineol)، بورنئول (borneol)، آلفا و بتا پینن (α and β pinen)، لوتئولین (luteolin) و کارواکرول (carvacrol) است (۱۵-۱۳). گزارشاتی از اثرات قلبی عروقی بومادران در دست است. در یک بررسی کلینیکی اثر ضد فشارخون و کاهش‌دهنده چربی خون، بومادران (Achillea wilhelmsii) نشان داده شده است (۱۶). اثر اینوتروپیک و کرونوتروپیک منفی بومادران (Achillea millefolium) بر قلب ایزوله رت نشان داده شده است (۱۷). در پژوهشی دیگر نشان داده شد که بومادران (Achillea Santolina) قادر به کاهش فعالیت نسبی گره دهلیزی بطنی می‌باشد (۱۸).

در مطالعه دیگری اثر هایپوتانسیو و اینوتروپیک منفی بومادران (Achillea wilhelmsii) در خرگوش بررسی شده است (۱۹). در مطالعات دیگر اثر کاهش دهنده فشار خون (۲۱و۲۰) و کاهش دهنده عملکرد قلبی (۲۱) و نیز حفاظت کننده رگی (۲۲) بومادران (Achillea millefolium) نشان داده شده است. در مورد اثر شل‌کنندگی بومادران بر عضله صاف دستگاه گوارش مطالعاتی صورت گرفته است (۲۳و۱۱و۱۰) ولی اثر آن بر عضله صاف عروق تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است، لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر این گیاه بر خاصیت انقباضی عضله صاف آئورت و نیز مکانیسم احتمالی آن انجام شد.

مواد و روشها

تهیه عصاره: عصاره بومادران به روش خیساندن تهیه شد. ۴۰۰ گرم از گیاه بومادران تهیه شده از منطقه نیشابور، پس از شناسایی توسط هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد، در مقدار کافی الکل اتیلیک ۵۰ درصد به مدت ۴۸ ساعت خیسانده شد. سپس محلول به دست آمده با استفاده از کاغذ صافی، صاف گردید. جهت تهیه عصاره خشک، محلول به دست آمده به مدت ۷۲ ساعت در بن ماری (۴۰ درجه) قرار گرفت. مقدار عصاره خشک به دست آمده ۳۶ گرم بود. از این عصاره خشک دوزهای مورد استفاده (۲۵mg/ml و ۵، ۱) تهیه گردید (۱۹و۱۷).

گروه بندی حیوانات: این مطالعه مداخله ای بر روی ۴۲ سر رت نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم که بطور تصادفی به ۶ گروه ۷ تایی تقسیم شدند، انجام گردید. در گروه اول، اثر غلظتهای تجمعی عصاره بر انقباض ناشی از فنیل افرین بررسی گردید، گروه دوم، اثر غلظت‌های تجمعی عصاره بر انقباض ناشی از فنیل افرین در عدم حضور اندوتلیوم در رگی که آندوتلیوم آن توسط مالش یک میله فلزی به سطح داخل آن، تخریب شده بود، بررسی گردید، گروه سوم، اثر غلظت‌های تجمعی عصاره بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم بررسی گردید، گروه چهارم، اثر غلظت‌های تجمعی عصاره بر انقباض ناشی از فنیل افرین در عدم حضور اندوتلیوم بررسی گردید، گروه پنجم، اثر عصاره بر انقباض ناشی از فنیل افرین در حضور مقادیر تجمعی کلسیم بررسی شد و در گروه ششم اثر عصاره بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم در حضور مقادیر تجمعی کلسیم بررسی شد.

روش آزمایش: پس از بیهوشی حیوان با کتامین (۵۰ mg/kg)، بلافاصله پس از قطع سر، قفسه سینه باز شده و آئورت سینه‌ای جدا گردید و در داخل محلول کربس حاوی مخلوط ۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ گاز کربنیک قرار گرفت. محلول کربس مورد استفاده حاوی ترکیبات زیر(برحسب میلی مولار) بود:

$NaCl$ 118.5 ; KCl 4.74 ; $CaCl_2$ 2.5 ; $MgSO_4$ 1.18; $NaHCO_3$ 24.9 ; Glucose 10

در داخل محلول کربس، آئورت به دقت از بافت پیوندی متصل به آن پاک شده و به قطعاتی با طول تقریبی ۵ میلی‌متر تقسیم گردید. برای ثبت پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای، حلقه‌های آئورت در حمام بافت حاوی محلول کربس، با حرارت ۳۷ درجه و pH =۷/۴ قرار گرفت که به طور مداوم در معرض مخلوط ۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ گازکربنیک قرار داشت.

پس از اعمال کشش دو گرمی به آئورت، به مدت ۶۰ دقیقه به بافت اجازه داده شد تا وضعیت ثابتی پیدا کند. انقباضات عضله صاف آئورت بوسیله ترانس دیوسر ایزومتریک (AD instrument, Australia) که به دستگاه Power Lab (AD instrument, Australia) متصل بود، ثبت گردید. برای حذف اندوتلیوم، از یک میله نازک فلزی استفاده شد که با مالش آرام میله به مدت ۶۰ ثانیه در سطح داخلی حلقه‌های آئورت، اندوتلیوم تخریب می‌گردید. برای حصول اطمینان از تخریب اندوتلیوم آئورت، پس از ایجاد انقباض بوسیله غلظت 10^{-6} مولار فنیل افرین، استیل کولین با غلظت 10^{-5} مولار به حمام بافت اضافه گردید، عدم مشاهده هر گونه اثر شل‌کنندگی در انقباض ناشی از فنیل افرین نشان دهنده تخریب کامل اندوتلیوم بود (۲۴).

در گروه‌های اول و دوم، پس از اعمال کشش استراحت و تثبیت شرایط بافت، عضله صاف آئورت با استفاده از فنیل افرین (10^{-6} مولار) منقبض گردیده و سپس اثر غلظتهای تجمعی عصاره (۲۵ mg/ml و ۵ و ۱) در حضور و عدم حضور اندوتلیوم بررسی گردید. در گروه سوم و چهارم پس از اعمال کشش استراحت و تثبیت شرایط بافت، عضله صاف آئورت با استفاده از کلرور پتاسیم (6×10^{-2} مولار) منقبض گردیده و سپس اثر غلظتهای تجمعی عصاره (mg/ml ۲۵، ۵، ۱) در حضور و عدم حضور اندوتلیوم بررسی گردید.

در گروه‌های پنجم و ششم، پس از اعمال کشش استراحت و تثبیت شرایط بافت در حضور کربس بدون کلسیم، عضله صاف آئورت با استفاده از فنیل افرین (10^{-6} مولار) و کلرور پتاسیم (6×10^{-2} مولار) منقبض گردیده و سپس با اضافه کردن مقادیر تجمعی کلسیم (10^{-5} تا 10^{-2}) به بافت اثر غلظتهای تجمعی کلسیم در حضور غلظت ۵ mg/ml عصاره بررسی گردید.

نتایج با استفاده از آزمونهای paired t-test و unpaired t-test تجزیه و تحلیل و $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

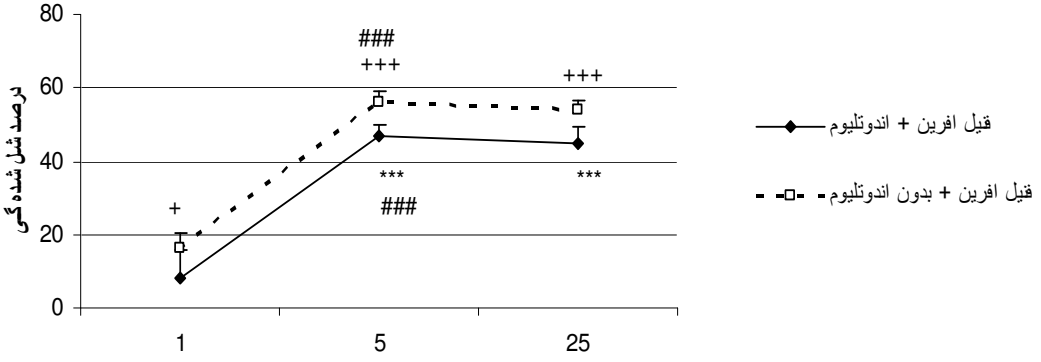
یافته ها

عصاره بومادران اثر شل کنندگی معنی‌داری را بر انقباض ناشی از اپی‌نفرین نشان داد (نمودار ۱). تفاوت معنی داری در اثر شل کنندگی عصاره بین غلظت ۱ mg/ml با غلظتهای ۵ و ۲۵ دیده شد ($p<0/01$) ولی تفاوت معنی داری بین دو غلظت ۵ mg/ml و ۲۵ وجود نداشت. همچنین تفاوتی در اثر شل کنندگی عصاره در شرایط حضور و عدم حضور اندوتلیوم مشاهده نگردید. عصاره بومادران اثر شل کنندگی معنی داری را بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم در شرایط حضور و غیاب اندوتلیوم در غلظتهای ۵ mg/ml و ۲۵ نشان داد ($p<0/01$). تفاوت معنی داری در اثر شل کنندگی بین غلظتهای ۵ mg/ml و ۲۵ با ۱ mg/ml دیده شد ($p<0/001$) (نمودار ۲). برای بررسی نقش جریان ورودی کلسیم بر این

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.5.9]

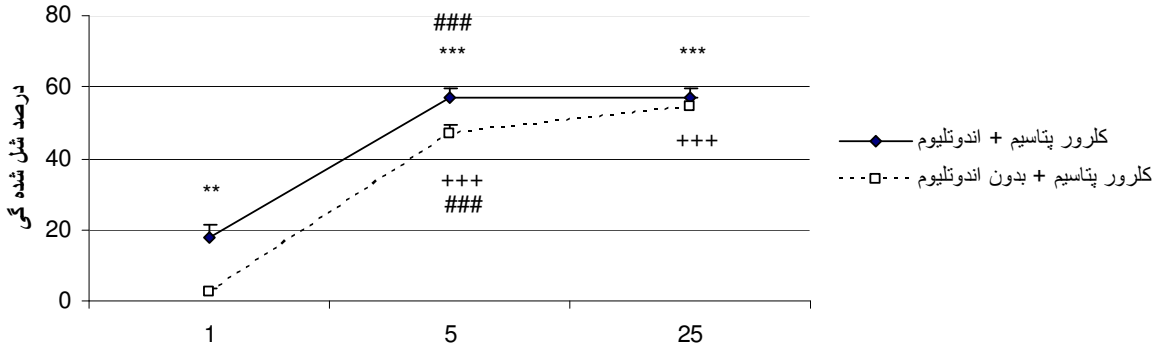
اثرمهاری، اثر غلظت ۵ mg/ml عصاره بومادران بر انقباض ناشی از فنیل افرین در حضور غلظتهای تجمعی کلسیم (10^{-5}تا 10^{-2}) بررسی شد که نتایج نشان داد، عصاره بومادران بطور معنی‌داری موجب مهار افزایش انقباض ناشی از غلظت‌های فزاینده کلسیم در حمام بافتی گردید ($p<0/001$) (نمودار ۳).

در بررسی اثر غلظت ۵ mg/ml عصاره بومادران بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم در حضور غلظت‌های تجمعی کلسیم (10^{-5} تا 10^{-2}) نتایج نشان داد که عصاره بومادران بطور معنی‌داری موجب مهار افزایش انقباض ناشی از غلظتهای فزاینده کلسیم در حمام بافتی گردید ($p<0/01$ و $p<0/001$) (نمودار ۴).



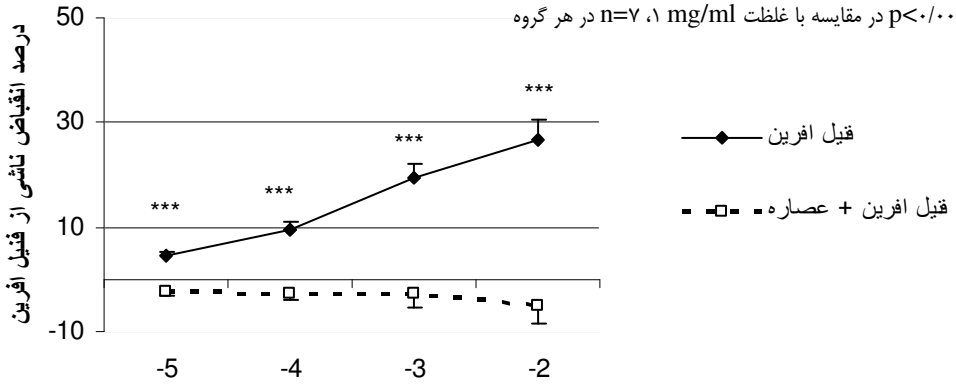
شکل ۱. اثر شل‌کنندگی غلظت‌های مختلف عصاره بومادران بر انقباض ناشی از فنیل افرین در حضور و غیاب اندوتلیوم. عصاره بومادران بطور معنی‌داری موجب مهار انقباض شد. تفاوتی در این اثر مهاری در شرایط حضور اندوتلیوم و غیاب آن مشاهده نشد.

*** $p<0/001$ اثر شل کنندگی عصاره در حضور اندوتلیوم در مقایسه با مقدار پایه، + $p<0/05$ و +++ $p<0/001$ اثر شل کنندگی عصاره در غیاب اندوتلیوم در مقایسه با مقدار پایه، ### $p<0/001$ در مقایسه با غلظت ۱ mg/ml، n=۷ در هر گروه



شکل ۲. اثر شل‌کنندگی غلظت‌های مختلف عصاره بومادران بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم در حضور و غیاب اندوتلیوم. عصاره بومادران بطور معنی‌داری موجب مهار انقباض در غلظتهای mg/ml ۵ و ۲۵ گردید. در شرایط حضور اندوتلیوم و غیاب آن تفاوتی در این اثر مهاری دیده نشد.

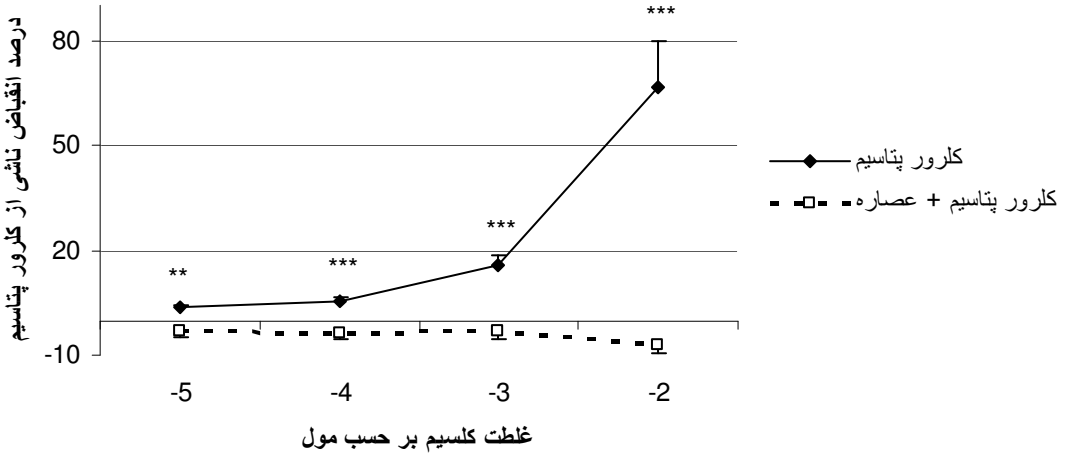
** $p<0/05$ و *** $p<0/001$ اثر شل‌کنندگی عصاره در حضور اندوتلیوم در مقایسه با مقدار پایه، +++ $p<0/001$ اثر شل کنندگی عصاره در غیاب اندوتلیوم در مقایسه با مقدار پایه، ### $p<0/001$ در مقایسه با غلظت ۱ mg/ml، n=۷ در هر گروه



شکل ۳. اثر عصاره بومادران (با غلظت mg/ml ۵) بر انقباض ناشی از فنیل افرین در حضور غلظتهای تجمعی کلسیم. عصاره بطور مشخصی موجب مهار افزایش انقباض ناشی از غلظتهای فزاینده کلسیم در حمام بافتی شد.

*** $p<0/001$ در مقایسه با حضور عصاره بومادران، n=۷ در هر گروه

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.5.9]



شکل ۴. اثر عصاره بومادران (با غلظت ۵ mg/ml) بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم در حضور غلظت‌های تجمعی کلسیم. عصاره بطور مشخصی موجب مهار افزایش انقباض ناشی از غلظتهای فزاینده کلسیم در حمام بافتی گردید.

** $p<۰/۰۱$ و *** $p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با حضور عصاره بومادران، n=۷

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان دهنده اثر شل کنندگی عصاره بومادران بر انقباض ناشی از فنیل افرین و کلرور پتاسیم در آئورت سینه ای رت است. اندوتلیوم از طریق تولید و ترشح برخی مواد نظیر نیتریک اکساید و پروستاسیکلین می‌تواند موجب مهار انقباض ماهیچه صاف جدار رگ گردد. به نظر نمی‌رسد که اندوتلیوم در اثر شل کنندگی عصاره نقشی داشته باشد زیرا در انقباض ناشی از فنیل افرین و کلرور پتاسیم در هر دو وضعیت حضور اندوتلیوم و عدم حضور اندوتلیوم اثر شل‌کنندگی عصاره مشاهده گردید. بنابراین به نظر می‌رسد که فاکتورهای ترشح شده توسط اندوتلیوم که بر روی عروق تاثیر دارند، در اثر شل کنندگی عصاره نقشی ندارند و اثر عصاره بطور مستقیم بر ماهیچه صاف جدار رگ اعمال می‌شود.

کلسیم فاکتور اصلی در جفت شدن تحریک – انقباض در سلول‌های ماهیچه صاف است (۲۶و۲۵). مسیرهای شناخته شده افزایش کلسیم داخل سلولی از طریق کانال‌های کلسیمی عمل کننده توسط رسپتور Receptor-operated Ca2+ channels (ROCCs)،کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ Voltage-dependent Ca2+ channels (VDCCs)، آزاد شدن کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی به وسیله فعال‌سازی IP3 و رسپتورهای ریانودینی است (۲۷) که منجر به افزایش کلسیم درون سلولی شده و منجر به انقباض ماهیچه می‌گردد.

فنیل افرین آگونیست گیرنده های α_1 آدرنرژیک است که باعث انقباض ماهیچه صاف آئورت به وسیله جریان رو به داخل کلسیم از طریق کانالهای کلسیمی وابسته به گیرنده می‌شود. (۲۸) بنابراین احتمالا اثر شل‌کنندگی عصاره بر انقباض ناشی از فنیل افرین با تداخل در جریان ورودی کلسیم از طریق این کانالها اثر مهاری خود را اعمال می‌کند. اثر شل‌کنندگی عصاره بر انقباض ماهیچه صاف ناشی از فنیل افرین در حضور غلظت‌های تجمعی کلسیم نیز تائید کننده این امر است که عصاره اثر مهارکنندگی خود را احتمالا از طریق تداخل بر جریان ورودی کلسیم از طریق کانالهای کلسیمی وابسته به گیرنده اعمال می‌کند (۲۹).

در انقباض ناشی از فنیل افرین مسیرهای سیگنالینگ دیگری نیز می‌تواند بکار گرفته شود. تحریک گیرنده‌های آلفا می‌تواند موجب فعال شدن فسفولیپاز C و در نتیجه باعث تولید دی‌اسیل گلیسرول و IP_3 شود که متعاقبا دی‌اسیل گلیسرول، زنجیره سبک میوزین را از طریق فعال سازی پروتئین کیناز C (PKC) فعال می‌کند و IP_3 آزاد شدن کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی را از طریق باز کردن رسپتورهای IP_3 القا می‌کند (۲۳و۲۲) بعلاوه مسیر دیگر کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ است (۳۰و۲۴). بنابراین، این احتمال نیز وجود دارد که بخشی از اثر عصاره از طریق تداخل با این مسیرهای سیگنالینگ موجب بروز اثر شل‌کنندگی خود در انقباض ناشی از فنیل افرین گردد.

نتایج حاصل از تحقیقات قبلی نشان داد که انقباض ناشی از کلرور پتاسیم با دخالت کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ صورت می‌گیرد (۳۲و۳۱) بنابراین موادی که بتوانند انقباض ناشی از کلرور پتاسیم را در عضله صاف مهار کنند اثر خود را از طریق انسداد این کانالها اعمال می‌کنند. اثر شل کنندگی عصاره بر انقباض ماهیچه صاف ناشی از کلرور پتاسیم در حضور غلظت‌های تجمعی کلسیم تائید کننده این امر است که عصاره احتمالا اثر مهار کنندگی خود را از طریق تداخل با جریان ورودی کلسیم از طریق کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ اعمال کرده است. نتایج حاصل از این مطالعه، هماهنگ با یافته های قبلی در عضله صاف دستگاه گوارش است. مطالعات قبلی در مورد اثر عصاره بومادران بر عضله صاف دستگاه گوارش نشان دهنده اثر آنتی اسپاسمودیک آن است (۳۳و۱۰). Yaeesh و همکاران نشان دادند که بومادران موجب مهار کانالهای کلسیمی شده و اثر آنتی اسپاسمودیک آن مربوط به اثر آنتاگونیستی بر کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ است (۱۱).

یافته ها نشان می دهد که برخی از ترکیبات عصاره بومادران نظیر سینئول (۳۴)، لوتئولین (۳۵) و کارواکرول (۳۶) دارای اثرات شل کنندگی بر روی عضله صاف عروق هستند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اثرات مشاهده شده، می‌تواند مربوط به حضور این ترکیبات در عصاره بومادران باشد. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که عصاره بومادران دارای اثر شل کنندگی غیر وابسته به

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.5.9]

اندوتلیوم بر روی عضله صاف عروق است، که بخش مهمی از این اثر احتمالا از طریق مهار جریان ورودی کلسیمی از طریق کانالهای کلسیمی وابسته به گیرنده و نیز کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ اعمال می‌گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد که با حمایت مالی خود انجام این پژوهش را ممکن ساختند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.5.9]

Evaluation of Vasorlaxant Effect of Achillea Wilhelmsii Hydroalcholic Extract on Isolated Aorta in Rat

F. Harandizadeh (MSc) [1], M. Hosseini (PhD) [2], M. Behnam Rasouli (PhD) [1], S. Niazmand (PhD) [×3]

1. Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
3. Cardiovascular Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(2); Mar 2012; pp: 39-46

Received: Jun 9th 2011, Revised: Sep 7th 2011, Accepted: Nov 9th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Achillea is well known herb in traditional medicine which has anticonvulsant and tonic effects, however; it is used to treat tachycardia and angina pectoris. Some reports of antihypertensive and hypotensive effects of Achillea wilhelmsii are published. This study aimed to investigate the vasorelaxant effect of Achillea wilhelmsii hydroalcholic extract on isolated aorta in rat.

METHODS: It was an interventional study in which 42 male Wistar rats (weighed 200-250 g) were divided randomly into 6 groups. In groups 1 and 2 the effect of the extract (1, 5 and 25 mg/ml) on contracted aorta by phenylephrine in intact and denuded endothelium were investigated. In groups 3 and 4 the effect of the extract on contracted aorta by chloride potassium in intact and denuded endothelium were investigated. In groups 5 and 6 the effect of the extract (5 mg/ml) on contracted aorta by phenylephrine and chloride potassium in the presence of cumulative calcium concentrations were evaluated by isolated tissue setup.

FINDINGS: In intact aorta contracted by phenylephrine, the extract relaxed 8%, 47% ($p<0.001$) and 45% ($p<0.001$), respectively, at concentrations 1, 5 and 25 mg/ml. In denuded endothelium aorta contracted by phenylephrine the extract relaxed 16% ($p<0.05$), 56% ($p<0.001$) and 54% ($p<0.001$), respectively, at concentrations 1, 5 and 25 mg/ml. In intact aorta contracted by chloride potassium the extract relaxed 18% ($p<0.01$), 57% ($p<0.001$) and 57% ($p<0.001$), respectively, at concentrations 1, 5 and 25 mg/ml. In denuded endothelium aorta contracted by chloride potassium the extract relaxed 2.5%, 47% ($p<0.001$) and 54.5% ($p<0.001$), respectively, at concentrations 1, 5 and 25 mg/ml. The extract (5 mg/ml) relaxed 7% ($p<0.001$), 12% ($p<0.001$), 22% ($p<0.001$) and 31.5% ($p<0.001$). The extract (5 mg/ml) relaxed 5.5% ($p<0.01$), 9.3% ($p<0.001$), 19% ($p<0.001$) and 74% ($p<0.001$) the contracted aorta by chloride potassium in the presence of cumulative calcium concentrations (from 10^{-5} to 10^{-2} respectively).

CONCLUSION: The extract showed endothelium-independent vasorelaxant effect. The relaxation mainly was mediated by inhibition of voltage- and receptor-dependent Ca^{2+} channels in vascular smooth muscle cells.

KEY WORDS: *Achillea wilhelmsii, Aorta, Endothelium, Vasorelaxant.*

[×]**Corresponding Author;**
Address: Department of Physiology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Tel: +98 511 8828564
E-mail:niazmands@mums.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.5.9]

References

1.Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill Inc 2001; p:758.

2.Mirheydar H. Encyclopedia of medicinal plant: usage of plants in prevention and treatment of diseases. 5th ed. Tehran: Islamic Culture Press 2004; pp: 1-5. [in Persian]

3.Zargari A. Medicinal plants. 4th ed. Tehran: Tehran University Press 1997; pp: 106-11. [in Persian]

4.Arzi A, Akhavan M. The effect of hydroalcoholic extract of Achillea millefolium on analgesic effect of morphine in rats. J Babol Univ Med Sci 2001;3(12):11-14. [in Persian]

5.Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, et al. In vitro susceptibility of Helicobacter pylori to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. Phytother Res 2005;19(11): 988-91.

6.Stojanovic G, Radulovic N, Hashimoto T, Palic R. In vitro antimicrobial activity of extracts of four Achillea species: the composition of Achillea clavennae L. (Asteraceae) extract. J Ethnopharmacol 2005;101(1-3):185-90.

7.Asgary S, Naderi GA, Ghannadi AR, Gharipour M, Golbon S. Protective effect of Achillea millefolium, Crataegus Curvisepala and Matricaria Chamomilla on oxidative hemolysis of human erythrocytes and -SH capacity. J Med Plants 2003;2(6):41-8. [in Persian]

8.Rashidi I, Taheri Moghadam M, Mozaffari AR. Study of anti-inflammatory and healing effects of Achillea millefolium in the treatment of Indomethacin-induced gastric ulcer in rat. J Qazvin Univ Med Sci 2005;33:9-13. [in Persian]

9.Cavalcanti AM, Baggio CH, Freitas CS, et al. Safety and antiulcer efficacy studies of Achillea millefolium L. after chronic treatment in Wistar rats. J Ethnopharmacol 2006;107(2):277-84.

10.Lemmens-Gruber R, Marchart E, Rawnduzi P, Engel N, Benedek B, Kopp B. Investigation of the spasmolytic activity of the flavonoid fraction of Achillea millefolium s.l. on isolated guinea-pig ilea. Arzneimittelforschung 2006;56(8):582-8.

11.Yaeesh S, Jamal Q, Khan AU, Gilani AH. Studies on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of Achillea millefolium. Phytother Res 2006;20(7):546-51.

12.Evans WC, Evanc D. Treas and evans pharmacognosy. 15th ed. London: W.B. Saunders 2002: pp:369-70.

13.Dokhani S, Cottrell T, Khajeddin J, Mazza G. Analysis of aroma and phenolic components of selected Achillea species. Plant Foods Hum Nutr 2005;60(2):55-62.

14. Javidia K, Miri R, Sadeghpour H. Composition of the volatile oil of Achillea wilhelmsii C. Koch from Iran. Daru J Pharm Sci 2004;12(2):63-6.

15.Afsharypuor S, Asgary S, Lockwood GB. Constituents of the essential oil of Achillea Wilhelmsii from Iran. Planta Med 1996;62(1):77-8

16.Asgary S, Naderi G, Sarrafzadegan N, Mohammadifard N, Mostafavi S, Vakili R. Antihypertensive and antihyperlipidemic effects of Achillea Wilhelmsii. Drugs Exp Clin Res 2000;26(3):89-93.

17. Niazmand S, Saberi Z. The chronotropic and inotropic effects of aqueous-ethanolic extract of Achillea millefolium on rat's isolated heart. Pharmacologyonline 2010;3:791-8.

18.Khoori V, Nayebpour SM, Ashrafian Y, Naseri M. Effects of the methanol extract of Achillea Santolina on the electrophysiological characteristics of isolated atrioventricular node of male rat. Gorgan Univ Med Sci 1999;1(3):5-15. [in Persian]

19.Niazmand S, Esparham M. Cardiovascular effects of aqueous-ethanolic extract of Achillea Wilhelmsii in rabbit. Pharmacologyonline 2011;1:818-25.

20.De Souza P, Gasparotto A Jr, Crestani S, et al. Hypotensive mechanism of the extracts and artemetin isolated from Achillea millefolium L. (Asteraceae) in rats. Phytomedicine 2011;18(10):819-25.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.5.9]

21.Khan AU, Gilani AH. Blood pressure lowering, cardiovascular inhibitory and bronchodilatory actions of Achillea millefolium. Phytother Res 2011;25(4):577-83.
22.Dall'acqua S, Bolego C, Cignarella A, Gaion RM, Innocenti G. Vasoprotective activity of standardized Achillea millefolium extract. Phytomedicine 2011;18(12):1031-6.
23.Babaei M, Abarghoei ME, Akhavan MM, et al. Antimotility effect of hydroalcoholic extract of yarrow (Achillea millefolium) on the guinea-pig ileum. Pak J Biol Sci 2007;10(20):3673-7.
24.Ko FN, Wu TS, Lu ST, Wu YC, Hung TF, Teng CM. Ca^{2+} channel blockade in rat thoracic aorta by protopine isolated from corydalis tubers. Jpn J Pharmacol 1992;58(1):1-9.
25.Wellman GC, Nelson MT. Signaling between SR and plasmalemma in smooth muscle: sparks and the activation of Ca2+-sensitive ion channels. Cell Calcium 2003;34(3):211-29.
26.Lohn M, Furstenau M, Sagach V, et al. Ignition of calcium sparks in arterial and cardiac muscle through caveolae. Circ Res 2000;87(11):1034-9.
27.Imtiaz MS, Katnik CP, Smith DW, Van Helden DF. Role of voltage dependent modulation of store Ca2+ release in synchronization of Ca2+ oscillations. Biophys J 2006;90(1):1-23.
28.Thorneloe KS, Nelson MT. Ion channels in smooth muscle: regulators of intracellular calcium and contractility. Can J Physiol Pharmacol 2005;83(3):215-42.
29.McCarron JG, Bradley KN, MacMillan D, Muir TC. Sarcolemma agonistinduced interactions between InsP3 and ryanodine receptors in Ca2+ oscillations and waves in smooth muscle. Biochem Soc Trans 2003;31(Pt 5):920-4.
30.Karaki H. Calcium regulation of smooth muscle contractility. Nihon Yakurigaku Zasshi 1990;96(6):289-9.
31.Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. Am J Physiol 1995;268(4Pt1):C799-822.
32.Ozaki H, Ohyama T, Sato K, Karaki H. Ca2 (+) -dependent and independent mechanisms of sustained contraction in vascular smooth muscle of rat aorta. Jpn J Pharmacol 1990;52(3):509-12.
33.Karamenderes C, Apaydin S. Antispasmodic effect of Achillea nobilis L. subsp. sipylea (O. Schwarz) Bässler on the rat isolated duodenum. J Ethnopharmacol 2003;84(2-3):175-9.
34.Lahlou S, Figueiredo AF, Magalhães PJ, Leal-Cardoso JH. Cardiovascular effects of 1, 8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats. Can J Physiol Pharmacol 2002;80(12):1125-31.
35.Jiang H, Xia Q, Wang X, Song J, Bruce IC. Luteolin induces vasorelaxion in rat thoracic aorta via calcium and potassium channels. Pharmazie 2005;60(6):444-7.
36.Peixoto-Neves D, Silva-Alves KS, Gomes MD, et al. Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. Fundam Clin Pharmacol 2010;24(3):341-50.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.2.5.9]