

## اثر تجویز خوراکی خارخاسک بر پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای موش صحرایی دیابتی

مهرداد روغنی<sup>۱\*</sup>، توراندخت بلوچ‌نژاد مجرد<sup>۲</sup>، نبوشا عندلیبی<sup>۳</sup>

### خلاصه

مقدمه: با توجه به بالاتر بودن میزان بروز بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران دیابت قندی و وجود شواهدی مبنی بر اثرات آنتی‌اکسیدانسی و ضد دیابتی گیاه خارخاسک، اثر مصرف خوراکی این گیاه به مدت ۶ هفته بر پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای ایزوله در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. روش: موش‌های صحرایی ماده به پنج گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با خارخاسک، دیابتی، دیابتی تحت درمان با گیاه و دیابتی تحت تیمار با گلین کلامید تقسیم‌بندی شدند. برای دیابتی کردن موش‌ها از استرپتوزوتوسین به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. دو گروه تحت تیمار با گیاه نیز پودر این گیاه مخلوط شده با غذای استاندارد موش را با نسبت وزنی ۶/۲۵٪ دریافت نمودند. میزان گلوکز سرم قبل از انجام کار و پس از آن در هفته‌های ۳ و ۶ اندازه‌گیری شد. در پایان کار، پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای به کلرور پتاسیم و فنیل‌افرین مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در هفته‌های ۳ و ۶ به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه دیابتی بود (به ترتیب  $P < 0/01$  و  $P < 0/005$ ). به‌علاوه، حداکثر پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای به فنیل‌افرین در گروه دیابتی تحت درمان با خارخاسک به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود ( $P < 0/05$ ). همچنین، این کاهش معنی‌دار در مورد پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم در گروه دیابتی تحت درمان با گیاه نیز مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). از طرف دیگر، هیچ‌گونه کاهش معنی‌دار در پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم و فنیل‌افرین در گروه کنترل تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: مصرف خوراکی خارخاسک به مدت ۶ هفته دارای اثر هیپوگلیسمیک بوده و در کاهش دادن پاسخ انقباضی سیستم عروقی و احتمالاً در جلوگیری از بروز پرفشاری خون در مدل تجربی دیابت قندی نوع ۱ در موش صحرایی می‌تواند مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: خارخاسک، آئورت، دیابت قندی، پاسخ انقباضی

۱- دانشیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی تهران ۲- استاد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران ۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

\* نویسنده مسؤول، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی شاهد، خیابان شهید عبدالله‌زاده، بلوار کشاورز، تهران • آدرس پست الکترونیک: mehjour@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۴/۳ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۸/۸/۲۲ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۹/۲۵

## مقدمه

دیابت قندی از نظر بالینی یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای بیماری‌های قلبی عروقی و افزایش شیوع آن در جامعه انسانی محسوب می‌شود (۱). کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری با عوارض متابولیکی حاد و مزمن نیز همراه می‌باشد (۲). در بیماری دیابت قندی عوامل مختلف شامل افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن به علت افزایش سطح گلوکز خون و تشدید پراکسیداسیون لیپیدی موجب افزایش بروز آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی - عروقی می‌گردند (۱). از نظر بالینی، حتی در زمان تشخیص دیابت، بیماری به میزان زیادی پیشرفت کرده است که این اهمیت کنترل رژیم غذایی و لزوم استفاده از درمان‌ها و اقدامات پیشگیری‌کننده نظیر ورزش را به خوبی مشخص می‌نماید. با توجه به این که امکان تغییر برخی عوامل خطر مثل جنسیت، سن و سابقه فامیلی عملاً وجود ندارد لذا تغییر دادن سایر عوامل خطر از طریق مصرف غذاهای کم‌چرب، کم‌کالری، و گیاهان دارویی از اهمیت بالینی زیادی برخوردار است (۳،۴). گیاهان دارویی و مشتقات آنها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، ولی در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آنها شواهد پژوهشی و مستند وجود ندارد (۴). در مورد گیاه خارخاسک و اثرات سودمند آن در بیماری‌های مختلف شواهد پژوهشی متعدد وجود دارد. از نظر حکمای طب سنتی این گیاه دارای خاصیت مدر، کاهش‌دهندگی فشارخون، و تحریک‌کننده کبد می‌باشد و در درمان گرفتگی‌های عضلات و دردهای کولیک می‌تواند کاربرد داشته‌باشد (۵). به علاوه، مشخص شده عصاره الکلی یکی از گیاهان هم‌جنس خارخاسک و خود این گیاه دارای خاصیت هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک (در مورد کلسترول توتال و LDL و تری‌گلیسیرید سرم) در مدل تجربی دیابت قندی القا شده توسط استرپتوزوتوسین می‌باشد. در این خصوص مشخص شده که هر دو گیاه قادر

به کاهش دادن سطح گلوکز ناشتا پس از ۳ هفته درمان بوده و موجب کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول توتال، LDL، و تری‌گلیسیرید سرم می‌گردند (۶). همچنین، مواد موثره آن در گروه ساپونین‌ها دارای اثر حفاظتی در برابر انفارکتوس میوکارڈ بطن چپ در مدل تجربی هیپرلیپیدمی در موش‌های صحرایی بوده (۷) و تجویز گیاه موجب کاهش سطح قندخون شده و شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی شامل کاهش سطح گلوکاتایون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز و افزایش سطح مالون دی‌آلدئید را به حد طبیعی برمی‌گرداند (۸). از طرف دیگر، تجویز عصاره الکلی آن خاصیت ضدفشارخون بالا در مدل حیوانی پرفشاری خون دارد (۹). با توجه به این که در دیابت قندی پس از گذشت حدود ۳۰-۴۵ روز معمولاً پاسخ انقباضی به عوامل آلفا آدرنرژیک افزایش می‌یابد و در مراحل بعدی (گذشت حداقل ۳ ماه) افزایش فشارخون نیز مشاهده می‌شود و اینکه اگر عاملی از افزایش پاسخ انقباضی جلوگیری کند شاید بتواند از افزایش فشارخون در مراحل بعدی نیز جلوگیری کند (۱۰). در این بررسی تلاش شده اثر تجویز خوراکی و درازمدت خارخاسک در مدل تجربی دیابت قندی القا شده توسط استرپتوزوتوسین به مدت ۶ هفته بر پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای موش‌های صحرایی ماده مورد بررسی قرار گیرد تا بدین وسیله اثرات این گیاه به عنوان دارویی مؤثر، در دسترس و ارزان برای مبتلایان به دیابت در مراحل اولیه و عوارض ناشی از آن مشخص شود.

## روش بررسی

در این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی ماده سفید نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. تمام حیوانات در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند و آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش

کاهش وزن نیز در برخی موش‌ها دیده شد. اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (شرکت زیست‌شیمی، تهران) قبل از انجام کار و در هفته‌های ۳ و ۶ با استفاده از اسپکتروفتومتر (اسپکترونیک، آمریکا) انجام شد.

#### اندازه‌گیری پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای (۱۲)

در پایان کار، موش‌ها با استفاده از اتر بی‌هوش شده و پس از بازکردن قفسه سینه آئورت سینه‌ای جدا شد و در داخل محلول کربس (که به طور مداوم به‌داخل آن گاز کربون دمیده می‌شد) قرار داده شد. ترکیب شیمیایی محلول کربس مورد استفاده در تمام آزمایش‌ها به قرار زیر بود (بر حسب میلی‌مولار):

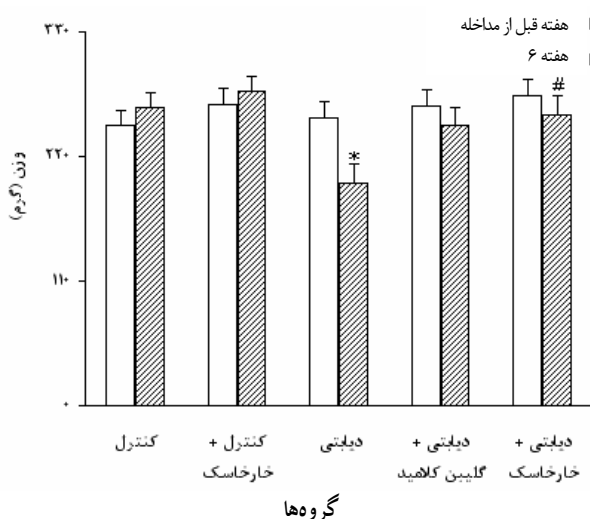
NaCl: ۱۱۸/۵; KCl: ۴/۷۴; CaCl<sub>2</sub>: ۵/۲; MgSO<sub>4</sub>: ۱/۱۸;  
NaHCO<sub>3</sub>: ۲۴/۹; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: ۱/۱۸; Glucose: ۱۰

در داخل محلول کربس سرد (به‌منظور کاهش دادن متابولیسم بافت و کاهش مرگ‌ومیر سلولی)، آئورت به‌دقت از بافت پیوندی اطراف پاک شده، سپس به حلقه‌هایی به طول حدوداً ۴ میلی‌متر تقسیم می‌گردید. برای حصول اطمینان از سلامت آندوتلیوم، پس از ایجاد انقباض با غلظت ۱۰<sup>-۶</sup> مولار فنیل‌افرین، استیل‌کولین با غلظت ۱۰<sup>-۵</sup> مولار به حمام بافت اضافه می‌شد. مشاهده پاسخ شل‌شدگی بیشتر از ۳۰٪ در حلقه‌های آئورت به‌عنوان ملاک سالم بودن آندوتلیوم در نظر گرفته شد. برای ثبت پاسخ‌گویی حلقه‌های آئورتی، آنها به کمک سیم‌های پلاتینی L شکل که به موازات هم قرار می‌گرفتند، از یک طرف به قلاب شیشه‌ای و از طرف دیگر به ترانس دیوسر ایزومتریک F-60 (نارکوبیوسیتسم، آمریکا) متصل می‌شدند. در این بررسی کشش استراحتی اعمال شده به حلقه‌های آئورتی ۱/۵ گرم بود. پس از اعمال این کشش، ۶۰ تا ۹۰ دقیقه به بافت اجازه داده می‌شد تا وضعیت ثابت پیدا کند. محلول کربس داخل حمام بافت هم هر ۳۰ دقیقه تعویض می‌شد.

(شرکت خوراک دام پارس، کرج) و یا غذای مخلوط شده با پودر گیاه به نسبت مورد نظر (۶/۲۵٪) به مدت ۶ هفته دسترسی داشتند. برای تهیه غذا، پس از تأیید علمی، پودر به‌دست آمده از آسیاب نمودن بخش هوایی گیاه خارخاسک با نسبت وزنی ۶/۲۵٪ با غذای پودر شده و استاندارد موش، مخلوط و مجدداً غذای حیوان تولید گردید (۱۱). در ضمن، این مطالعه بر اساس پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های توصیه شده توسط انستیتو ملی بهداشت آمریکا (NIH) برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و راهکارهای عملی موجود در داخل کشور به انجام رسید.

در این بررسی از موش‌های صحرایی ماده‌ای استفاده شد که در شرایط طبیعی، بدون برقراری حالت روزه داری، میزان گلوکز سرم آنها کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. از شبکه رترواوربیتال و لوله موئینه برای خون‌گیری استفاده شد. حجم خون اخذشده از هر حیوان نیز حدود ۱ میلی‌لیتر بود. موش‌ها به طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با گیاه، دیابتی، دیابتی تحت تیمار با گلیسن کلامید (کنترل مثبت) و دیابتی تحت تیمار با گیاه تقسیم شدند. تیمار با گیاه به مدت ۶ هفته ادامه یافت. برای دیابتی نمودن موش‌ها، از داروی استرپتوزوتوسین (فارماشیا-آپجون) به صورت تک‌دوز و تزریق داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سرم فیزیولوژی سرد استفاده شد. داروی هیپوگلیسمیک گلیسن کلامید نیز به میزان ۶۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم در روز تجویز شد. یک هفته پس از تزریق، برای اطمینان از دیابتی بودن حیوانات، قند ادرار به روش نوار ادراری (شرکت گلوکو یاب، تهران) کنترل شد و فقط حیوانات دیابتی به مرحله بعدی برای شروع تیمار راه یافتند. البته در روزهای بعد علائم بارز دیابت نظیر پرخوری، پرنوشی، دیورز، و

گروه کنترل با گیاه تغییر معنی دار در مقایسه با گروه کنترل از نظر وزن ایجاد نمود و این گروه مشابه گروه کنترل یک افزایش وزن در حد منطقی و قابل انتظار را نشان داد (نمودار ۱).



**نمودار ۱.** اثر تجویز خوراکی خارخاسک به مدت ۶ هفته بر میزان وزن در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی  
\*  $P < 0.05$  (در مقایسه با هفته قبل از مداخله) و #  $P < 0.05$  (گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته) (تعداد موش در هر گروه = ۸)

### میزان گلوکز سرم

از نظر میزان گلوکز سرم در هفته قبل از مداخله تفاوت معنی دار بین گروه‌ها وجود نداشت و در هفته‌های ۳ و ۶ میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی به صورت معنی دار ( $P < 0.001$ ) بیشتر از همان گروه در هفته پیش از مداخله بود. همچنین در هفته‌های ۳ و ۶ سطح سرمی گلوکز هر چند در گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در حد معنی دار ( $P < 0.01$ ) بیشتر از هفته پیش از مداخله بود ولی سطح گلوکز در این گروه در هفته‌های یکسان در مقایسه با گروه دیابتی به طور معنی دار کمتر بود (به ترتیب  $P < 0.01$  و  $P < 0.005$ ). در ضمن، هر چند میزان افزایش گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت درمان با گیاه در مقایسه با گروه دیابتی تحت درمان با گلپین کلامید بیشتر بود ولی تفاوت

پس از حصول حالت تعادل، سلامت بافت در ابتدا با استفاده از غلظت‌های افزایش یابنده کلرور پتاسیم (۱۰ تا ۵۰ میلی مولار) بررسی شده و بافت‌های با پاسخ انقباضی ضعیف (کمتر از ۰/۲ گرم) در غلظت ۵۰ میلی مولار کلرور پتاسیم در ادامه بررسی نشدند. سپس، حلقه‌ها در معرض غلظت‌های افزایش یابنده فیل افرین ( $10^{-9}$ – $10^{-5}$  مولار) قرار گرفت. برای ثبت و تحلیل داده‌ها نیز از نرم‌افزار فیزیوگراف ۱ (شرکت بهینه آرمان، تهران) استفاده گردید. پاسخ انقباضی در تمامی بررسی‌ها به صورت گرم بیان شد.

### تحلیل آماری

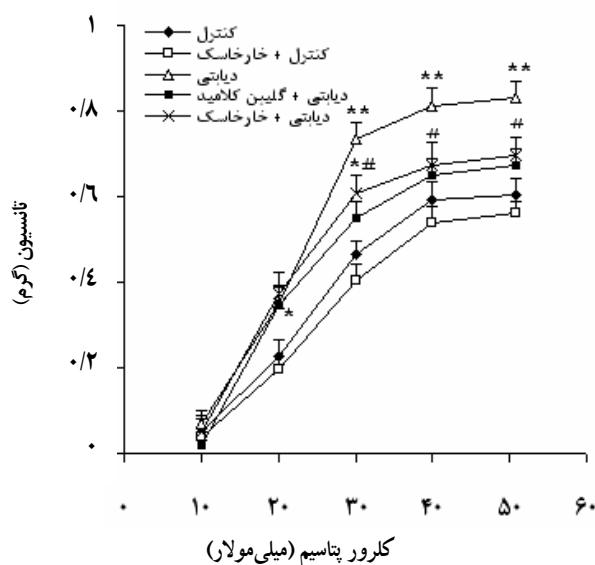
از نظر آماری، تمامی نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان گردید. پس از مشخص نمودن توزیع داده‌ها، برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی از آزمون آنووا با اندازه گیری مکرر و t تست زوجی و برای مقایسه گروه‌ها با هم در هر یک از دوره‌های زمانی از تحلیل پراش یک‌راهه و پس از آزمون Tukey استفاده گردید. سطح معنی دار،  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

#### وزن حیوانات

هیچ گونه تفاوت معنی دار بین گروه‌ها در هفته قبل از مداخله مشاهده نگردید. به علاوه، در گروه دیابتی در هفته ششم یک کاهش معنی دار در مقایسه با هفته قبل از مداخله مشاهده گردید ( $P < 0.05$ ). از طرف دیگر، تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت درمان با گیاه در هفته ششم در حد معنی دار بود ( $P < 0.05$ ) و میزان وزن در گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در مقایسه با گروه دیابتی کاهش کمتری نشان داد. به علاوه، کاهش وزن در گروه دیابتی تحت درمان با گلپین کلامید نیز مشابه گروه دیابتی تیمار شده با گیاه از گروه دیابتی کمتر بود. از سوی دیگر، تیمار

به بالا گردید ( $P < 0/05$ ). گروه دیابتی تحت درمان با گلین کلامید نیز یک کاهش معنی دار در پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم با غلظت‌های ۳۰ میلی مولار و بیشتر نشان داد ( $P < 0/05 - P < 0/01$ ). در ضمن، درمان موش‌های گروه کنترل با گیاه موجب کاهش محسوس و معنی دار این پاسخ انقباضی در مقایسه با گروه کنترل نگردید.



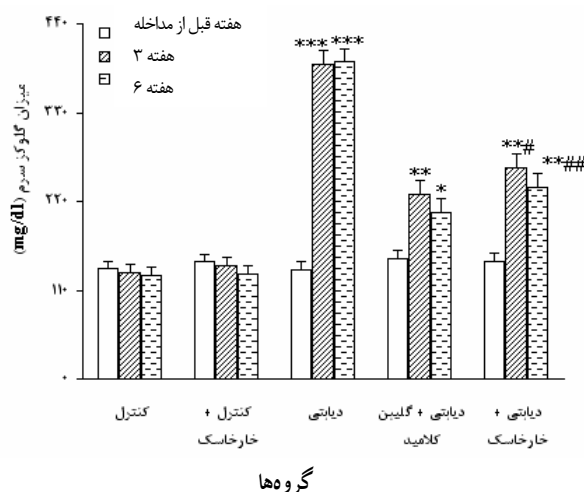
**نمودار ۳.** پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای دارای اندوتلیوم به غلظت‌های افزایش‌یابنده (تجمعی) کلرور پتاسیم در گروه‌های مختلف

\* $P < 0/05$ ، \*\* $P < 0/01$  (در مقایسه با گروه کنترل) # $P < 0/05$  (گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته) (تعداد موش در هر گروه = ۷)

#### پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای به فنیل‌افرین

نمودار ۴، پاسخ انقباضی حلقه‌های دارای اندوتلیوم را به غلظت‌های افزایش‌یابنده فنیل‌افرین در گروه‌های کنترل، کنترل تحت تیمار با خارخاسک، دیابتی، دیابتی تحت تیمار با گلین کلامید و دیابتی تحت تیمار با گیاه نشان می‌دهد. همان‌طور که مشخص است پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین در مورد این گروه‌ها از یک طرح وابسته به غلظت تبعیت نموده است و دیابت موجب افزایش معنی دار پاسخ‌دهی حلقه‌های آئورتی به فنیل‌افرین از غلظت  $10^{-7}$  مولار به بالا گردیده است ( $P < 0/01$ ). همچنین درمان موش‌های دیابتی

موجود بین این گروه‌ها در زمان‌های یکسان معنی دار نبود. به علاوه، گروه کنترل تحت تیمار با گیاه نیز کاهش محسوس و معنی دار گلوکز سرم را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد (نمودار ۲).



**نمودار ۲.** اثر تجویز خوراکی خارخاسک به مدت ۶ هفته بر میزان گلوکز سرم در موش‌های صحرائی کنترل و دیابتی

\* $P < 0/05$ ، \*\* $P < 0/01$ ، \*\*\* $P < 0/001$  (در مقایسه با هفته قبل از مداخله)، # $P < 0/05$  و ### $P < 0/005$  (گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته) (تعداد موش در هر گروه = ۸)

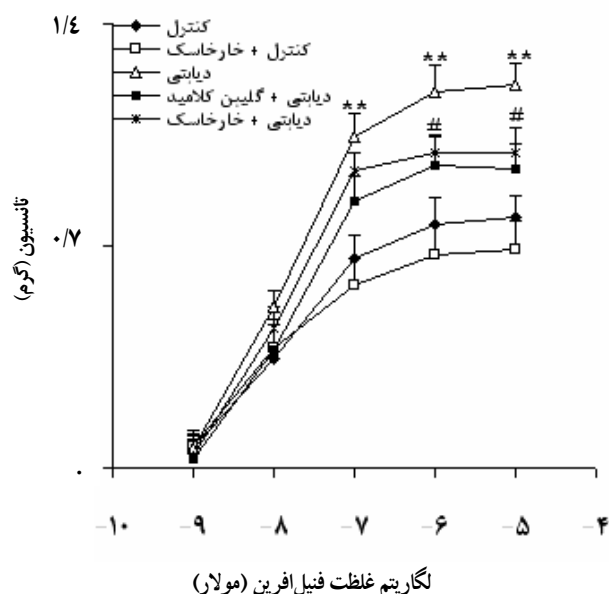
#### پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای به کلرور پتاسیم

نمودار ۳، پاسخ انقباضی حلقه‌های دارای اندوتلیوم را به غلظت‌های افزایش‌یابنده کلرور پتاسیم در گروه‌های کنترل، کنترل تحت تیمار با خارخاسک، دیابتی، دیابتی تحت تیمار با گلین کلامید و دیابتی تحت تیمار با گیاه نشان می‌دهد. در این رابطه، پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم در مورد این گروه‌ها از یک طرح وابسته به غلظت تبعیت نموده است. وجود دیابت دراز مدت موجب افزایش پاسخ‌دهی حلقه‌های آئورتی به کلرور پتاسیم از غلظت ۲۰ میلی مولار به بالا به طور معنی دار در مقایسه با گروه کنترل گردید ( $P < 0/05 - P < 0/01$ ). همچنین درمان موش‌های دیابتی با خارخاسک موجب کاهش معنی دار این پاسخ انقباضی نسبت به گروه دیابتی درمان نشده از غلظت ۳۰ میلی مولار

در افزایش پاسخ انقباضی عروق در حالت دیابت قندی عوامل گوناگون از جمله تشدید تولید اندوتلین به عنوان یک منقبض کننده قوی عضلات صاف عروق، افزایش سنتز و ترشح برخی از پروستاگلاندین‌های تنگ کننده عروقی، افزایش غلظت داخل سلولی دی آسپیل گلیسرول و افزایش متعاقب کلسیم داخل سلولی به عنوان عامل محرک انقباض در عضله صاف عروقی، و کاهش توانایی تولید فاکتورهای گشاد کننده عروقی با منشأ اندوتلیال نظیر نیتریک اکسید می‌تواند مطرح باشد (۱۰، ۱۳). هم‌چنین، ظرفیت آندوتلیوم عروق در سنتز سایر گشاد کننده‌های عروقی نظیر پروستاگلین نیز کاهش می‌یابد. علاوه بر این، برخی از نتایج تحقیقات نشان می‌دهد خود هیپرگلیسمی و تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از آن نیز می‌تواند دلیل بروز این عوارض باشد (۱۳). از طرف دیگر، برخی مطالعات نشان می‌دهند که در دیابت قندی اختلال متابولیسم گلوکز و گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها نقش مهمی در ایجاد برخی عوارض عروقی دیابت دارد. هم‌چنین در بیماران دیابتی تولید رادیکال‌های آزاد از طریق اتواکسیداسیون گلوکز افزایش می‌یابد (۱۴). نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نشان داد که پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی دارای آندوتلیوم به فنیل‌افرین و کلرور پتاسیم در موش‌های صحرایی نر دیابتی به‌طور معنی‌داری نسبت به حیوانات سالم افزایش یافته‌است که این با نتایج یکی از مطالعات پیشین مطابقت دارد (۱۰).

در مورد اثرات سودمند خارخاسک قبلاً مشخص شده‌است مصرف عصاره الکلی و آبی این گیاه دارای اثر ضد فشار در مدل تجربی پرفشاری خون بوده و خاصیت گشاد کننده‌گی عروقی را در بستر عروقی مزانتر نشان می‌دهد. در این رابطه مشخص شده که بخشی از اثرات گشاد کننده‌گی عروقی گیاه به‌طور مستقیم با اثر گذاری بر عملکرد کانال‌های کلسیمی عضله صاف عروقی و بخش دیگری از طریق القای آزاد سازی مواد گشاد کننده‌گی

با گیاه موجب کاهش معنی‌دار در حداکثر پاسخ انقباضی در مقایسه با گروه دیابتی از غلظت  $10^{-6}$  مولار به بالا گردیده است ( $P < 0.05$ ). چنین کاهش معنی‌دار در حد بیشتر در مورد گروه دیابتی تحت تیمار با گلین کلامید در مقایسه با گروه دیابتی نیز مشاهده گردید ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین، درمان موش‌های گروه کنترل با گیاه موجب کاهش معنی‌دار این پاسخ انقباضی در مقایسه با گروه کنترل نگردید.



نمودار ۴. پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای دارای آندوتلیوم به غلظت‌های افزایش‌یافته (تجمعی) فنیل‌افرین در گروه‌های مختلف  $P < 0.01^{**}$  (گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل) و  $P < 0.05\#$  (گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در مقایسه با گروه دیابتی) (تعداد موش در هر گروه = ۷)

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز خوراکی خارخاسک با نسبت وزنی ۶/۲۵٪ به مدت ۶ هفته در موش‌های ماده دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می‌تواند از کاهش وزن این حیوانات جلوگیری کند، دارای اثر هیپوگلیسمیک بارز و معنی‌دار بوده، و درمان موش‌های دیابتی با این گیاه موجب کاهش معنی‌دار در حداکثر پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده می‌گردد.

موش های سالم و مبتلا به دیابت می شوند که نتایج مطالعه حاضر هم مؤید همین مطلب است. در عین حال این مواد خواص هیپوگلیسمیک هم از خود نشان می دهند (۱۷-۱۹). این اثرات سودمند گیاه می تواند توجه کننده کاهش معنی دار حداکثر پاسخ انقباضی آئورت سینه ای نسبت به کلرور پتاسیم و فنیل آفرین در گروه دیابتی تحت تیمار در مقایسه با گروه دیابتی در بررسی ما باشد. بررسی مکانیسم های درگیر در بروز اثرات سودمند عروقی گیاه در حالت دیابت در مطالعات آینده توصیه می شود.

به طور خلاصه، تجویز خوراکی خارخاسک می تواند از کاهش وزن حیوانات مبتلا به دیابت جلوگیری کند، دارای اثر هیپوگلیسمیک بوده، و در کاهش دادن پاسخ انقباضی سیستم عروقی و احتمالاً در جلوگیری از بروز هیپرتانسیون در موش های صحرایی دیابتی موثر می باشد.

### سپاسگزاری

پژوهش حاضر حاصل طرح نامه دانشجویی مصوب دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد تهران در سال ۱۳۸۷ می باشد. ضمناً نویسندگان مقاله مراتب تشکر وافر خود را از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد در کمک به انجام آزمایشات ابراز می دارند.

عروقی نظیر نیتریک اکسید با منشأ اندوتلیال و هیپرپلاریزه نمودن غشا به انجام می رسد (۹). این گیاه هم چنین به علت دارا بودن فلاونوئیدهای متعدد با خاصیت آنتی اکسیدانی و محافظت کنندگی دارای اثرات سودمند می باشد (۸). ترکیبات آنتی اکسیدان می توانند از پراکسیداسیون لیپیدها و تخریب سلول های بتای جزایر لانگرهانس ناشی از رادیکال های آزاد اکسیژن جلوگیری کنند (۱۶، ۱۵). شاید بتوان بخشی از اثر سودمند و هیپوگلیسمیک فلاونوئیدها را به افزایش دادن فعالیت هگزوکیناز و گلوکو کیناز کبدی نسبت داد. از طرف دیگر برخی از فلاونوئیدها دارای خاصیت شبه انسولینی بوده که از این طریق قادر به کاهش دادن علائم دیابت قندی و برگرداندن سطح پارامترهای سرم به حد طبیعی می باشند. در این ارتباط معلوم شده که تجویز آنها جذب گلوکز توسط سلول های کبد، چربی، و عضله را افزایش می دهد هر چند مکانیسم اثر آنها متفاوت از انسولین می باشد (۱۶). به علاوه تجویز برخی از پلی فنول ها موجب افزایش بیان انتقال دهنده های گلوکز در سلول های عضلانی می گردد (۱۷). از دیگر ترکیبات مؤثره گیاه خارخاسک می توان از ساپونین های استروئیدی نام برد. این ترکیبات با تأثیر بر ریتم شبانه روزی رفتارهای مربوط به غذا خوردن، باعث افزایش اشتها و به دنبال آن افزایش وزن در

## The Effect of *Tribulus Terrestris* on Thoracic Aorta Contractile Response in Diabetic Rats

Roghani M., Ph.D.<sup>\*1</sup>, Baluchnejadmojarad T., Ph.D.<sup>2</sup>, Andalibi N.<sup>3</sup>

1. Associate Professor of Physiology, School of Medicine and Medicinal Plant Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

2. Professor of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Student of Medicine, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

\* Corresponding author, e-mail: mehjour@yahoo.com

(Received: 24 June 2009 Accepted: 16 Dec. 2009)

### Abstract

**Background & Aims:** Considering the higher incidence of cardiovascular disorders in diabetes mellitus and some evidence on antioxidant and antidiabetic potential of *Tribulus terrestris* (TT), this study was conducted to evaluate the beneficial effect of 6-week oral administration of TT on contractile reactivity of isolated thoracic aorta in diabetic rats.

**Methods:** Female Wistar rats were divided into control, TT-treated control, diabetic, glibenclamide-treated, and TT-treated diabetic groups. For induction of diabetes, streptozotcin (STZ) was administered (60 mg/Kg). Meanwhile, TT-treated groups received TT-mixed with standard pelleted food at a weight ratio of 6.25% for 6 weeks. Serum glucose level was measured at weeks 3 and 6. Finally, contractile reactivity of thoracic aortic rings to KCl and phenylephrine (PE) was determined.

**Results:** Serum glucose level at weeks 3 and 6 showed a significant decrease in TT-treated diabetic group ( $P < 0.01$  and  $P < 0.005$  respectively) compared to diabetics. In addition, TT-treated diabetic group showed a significant lower contraction to PE ( $P < 0.05$ ) as compared to diabetic group and such significant reduction was also observed for KCl ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, there was no significant difference between control and TT-treated control groups regarding their contractile reactivity to KCl and PE.

**Conclusion:** Oral administration of TT for 6 weeks could exert a hypoglycemic effect and also attenuates the contractile responsiveness of the vascular system and this may prevent the development of hypertension in diabetic rats.

**Keywords:** *Tribulus terrestris*, Aorta, Diabetes mellitus, Contractile reactivity

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2010; 17(2): 145-153

### References

1. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 2006; 12(7): RA130-47.
2. Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus: an overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23(2): 68-74.
3. Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. *Cell Mol Biol* 2003; 49(4): 635-9.
4. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 217-226.
5. Sharafkandi A. Persian translation of law in Medicine by Avicenna, The great scientist, 1999 [Persian].
6. El-Tantawy WH, Hassanin LA. Hypoglycemic and hypolipidemic effects



- of alcoholic extract of *Tribulus alatus* in streptozotocin-induced diabetic rats: a comparative study with *T. terrestris*. *Indian J Exp Biol* 2007; 45(9): 785-90.
7. Guo Y, Shi DZ, Yin HJ, Chen KJ. Effects of Tribuli saponins on ventricular remodeling after myocardial infarction in hyperlipidemic rats. *Am J Chin Med* 2007; 35(2): 309-16.
  8. Amin A, Lotfy M, Shafiullah M, Adeghate E. The protective effect of *Tribulus terrestris* in diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 391-401.
  9. Phillips OA, Mathew KT, Oriowo MA. Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic and aqueous extracts of *Tribulus terrestris* in rats. *J Ethnopharmacol* 2006; 104(3): 351-5.
  10. Abebe W, Harris KH, Macleod KM. Enhanced contractile responses of arteries from diabetic rats to  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. *J Cardiovas Pharmacol* 1990; 16(2): 239-48.
  11. Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice. *Acta Diabetologica* 1989; 26(1): 51-5.
  12. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Garlic extract attenuates time-dependent changes in the reactivity of isolated aorta in streptozotocin-diabetic rats. *Life Sci* 2003; 73(18): 2281-9.
  13. Mori S, Takemoto M, Yokote K, et al. Hyperglycemia-induced alteration of vascular smooth muscle phenotype. *J Diabetes Complications* 2002; 16(1): 65-8.
  14. Yildirim O, Buyukbingol Z. Effect of cobalt on the oxidative status in heart and aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 2003; 21(1): 27-33.
  15. Su HC, Hung LM, Chen JK. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E1339-46.
  16. Chi TC, Chen WP, Chi TL, Kuo TF, Lee SS, Cheng JT, Su MJ. Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 2007; 80: 1713-20.
  17. Chen ZH, Li J, Liu J, Zhao Y, Zhang P, Zhang MX, et al. Saponins isolated from the root of *Panax notoginseng* showed significant anti-diabetic effects in KK-Ay mice. *Am J Chin Med* 2008; 36: 939-51.
  18. Wang Y, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K. Steroidal saponins from fruits of *Tribulus terrestris*. *Phytochemistry* 1997; 45(4): 811-17.
  19. Huang JW, Tan CH, Jiang SH, Zhu DY. Terrestrinins A and B, two new steroid saponins from *Tribulus terrestris*. *Journal of Asian Natural Products Research* 2003; 5(4): 285-90.