

## اثر ضددیابتی و وابسته به اندوتلیوم مصرف خوراکی سیر کوهی بر پاسخ انقباضی و رفع انقباضی آئورت سینه‌ای موش صحرایی دیابتی

مهرداد روغنی\* *PhD*، توراندخت بلوچ‌نژاد مجرد<sup>۱</sup> *PhD*، فرشاد روغنی دهکردی<sup>۲</sup> *PhD*

### چکیده

**اهداف.** بیماری دیابت شیرین با افزایش وقوع بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است. شواهدی مبنی بر اثر ضددیابتی گیاه سیر کوهی وجود دارد. لذا، در این تحقیق اثر مصرف خوراکی و وابسته به اندوتلیوم این گیاه به مدت ۸ هفته بر پاسخ انقباضی و رفع انقباضی آئورت سینه‌ای ایزوله در مدل تجربی دیابت در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها.** موش‌های صحرایی نر به پنج گروه "کنترل"، "کنترل تحت تیمار با سیر کوهی"، "دیابتی"، "دیابتی تحت درمان با سیر کوهی" و "دیابتی تحت درمان با گلیبن‌کلامید" تقسیم شدند. دو گروه تحت تیمار با گیاه نیز پودر این گیاه مخلوط شده با غذای استاندارد موش را با نسبت وزنی ۳٪ دریافت نمودند. میزان وزن و گلوکز، قبل از مطالعه و در هفته‌های ۴ و ۸ پس از مطالعه تعیین شد. در پایان، پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای به کلورپیتاسیم و فنیل‌افرین و رفع انقباضی به استیل‌کولین و سدیم‌نیتروپروسید با استفاده از بساط بافت ایزوله مورد سنجش قرار گرفت.

**یافته‌ها.** میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت تیمار به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه دیابتی بود ( $p < 0.05$ ). به‌علاوه، حداکثر پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای دارای اندوتلیوم در گروه دیابتی تحت درمان با گیاه به کلورپیتاسیم و فنیل‌افرین به‌ترتیب به‌طور غیرمعنی‌دار و معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) کمتر از گروه دیابتی بود و با حذف اندوتلیوم این تفاوت معنی‌دار از بین رفت. پاسخ رفع انقباضی حلقه‌های آئورتی دارای اندوتلیوم به استیل‌کولین در گروه دیابتی تحت درمان با گیاه در مقایسه با گروه دیابتی تیمارنشده بیشتر و معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ). همچنین، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر پاسخ رفع انقباضی به سدیم‌نیتروپروسید مشاهده نگردید.

**نتیجه‌گیری.** تجویز خوراکی و درازمدت سیر کوهی از طریق اثرگذاری بر عوامل مرتبط با اندوتلیوم موجب کاهش پاسخ انقباضی و افزایش پاسخ رفع انقباضی در بافت آئورت موش صحرایی دیابتی می‌شود که این امر می‌تواند در جلوگیری از عوارض عروقی دیابت در درازمدت سودمند باشد.

**کلیدواژه‌ها:** سیر کوهی، دیابت شیرین، آئورت، اندوتلیوم

## مقدمه

دیابت شیرین از نظر بالینی یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای برخی عوارض نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی-عروقی محسوب می‌شود که براساس پیش‌بینی به‌عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت [۱]. کمبود یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری با عوارض متابولیکی حاد و مزمن همراه است [۲]. در بیماری دیابت شیرین عوامل مختلف شامل افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن به‌علت افزایش سطح گلوکز خون و تشدید پراکسیداسیون لیپیدی موجب افزایش بروز آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود.

در همین ارتباط نتایج تحقیقات قلبی نشان می‌دهد که پاسخ انقباضی برخی نواحی عروقی مانند آنورت سینه‌ای به نورآدرنالین و کلروپتاسیم در موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوسین به‌طور معنی‌داری نسبت به حیوانات سالم افزایش می‌یابد که در این افزایش پاسخ انقباضی عروق عوامل گوناگونی از جمله تشدید تولید اندوتلین به‌عنوان منقبض‌کننده قوی عضلات صاف عروق، افزایش سنتز و ترشح برخی از پروستاگلاندین‌های تنگ‌کننده عروق، افزایش غلظت داخل سلولی دی‌آسیل‌گلیسرول و افزایش متعاقب کلسیم داخل سلولی به‌عنوان عامل محرک انقباض در عضله صاف عروقی و کاهش توانایی تولید فاکتورهای گشادکننده عروقی با منشا اندوتلیال نظیر نیتریک‌اکسید می‌تواند مطرح باشد. همچنین پاسخ اتساعی سیستم عروقی دارای اندوتلیوم شامل آنورت در موش‌های صحرایی دیابتی به استیل‌کولین به‌طور محسوسی کمتر از موش‌های صحرایی سالم است [۳، ۴].

هدف اصلی روش‌های درمانی دیابت شیرین، برقراری میزان طبیعی قند خون و جلوگیری یا به تعویق انداختن ظهور عوارض آن است. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد تنوع این بیماری، نیاز مبرم برای یافتن ترکیبات مؤثر با حداقل عوارض جانبی در درمان دیابت و اختلالات ناشی از آن احساس می‌شود [۵]. از دیرباز گیاهان دارویی به‌علت سهولت دسترسی و در بیشتر موارد عوارض جانبی کمتر، از جایگاه ویژه‌ای در علم پزشکی برای درمان بیماری‌های رایج بشری به‌ویژه آن دسته از امراض با ماهیت متابولیک نظیر دیابت شیرین برخوردار بوده‌اند [۶].

همچنین، بررسی روی اثربخشی گیاهان دارویی یا مواد طبیعی مشتق از آنها با خاصیت هیپوگلیسمی در جهت کاهش عوارض بافتی ناشی از دیابت طی سالیان اخیر به‌طور فزاینده‌ای رشد داشته است [۶].

با توجه به افزایش دانش بشری در مورد ناهمگنی این بیماری، نیاز مبرم برای یافتن ترکیبات مؤثر با عوارض جانبی کمتر در جلوگیری یا درمان دیابت یا مشکلات ناشی از آن احساس می‌شود [۷]. در این ارتباط، سیرکوهی گیاهی دارویی با محتوای بالای پلی‌فنل‌ها با خاصیت آنتی‌اکسیدانی محسوب می‌شود که دارای خواص کاهش‌دهنده استرس اکسیداتیو و حفاظت بافت‌های متابولیک بدن نظیر کبد در برابر آسیب‌های شیمیایی است. به‌علاوه، تجویز این گیاه و مواد مؤثر آن شامل سولفوکسیدهای سیستمی موجب کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی و چربی‌های سرم در موجودات آزمایشگاهی می‌شود. به‌علاوه، این گیاه دارای مقادیر فراوانی از سولفوکسیدهای سیستمی است که خود این مواد دارای خاصیت ضددیابتی هستند [۸، ۹، ۱۰، ۱۱].

در بررسی حاضر، اثر وابسته به اندوتلیوم مصرف خوراکی و مزمن سیر کوهی بر پاسخ انقباضی و رفع انقباض آنورت سینه‌ای موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (انستیتو پاستور؛ تهران) در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. تمام حیوانات در دمای ۲۳-۲۱ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوانات آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس؛ کرج) یا غذای مخلوط‌شده با پودر سیرکوهی به نسبت ۳٪ به مدت ۸ هفته دسترسی داشتند. برای تهیه غذا، پس از تأیید علمی، پودر به‌دست‌آمده از آسیاب نمودن سیرکوهی (خشک‌شده در سایه) با پودر غذای استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای حیوان تولید شد [۱۲]. در ضمن، بررسی بر اساس پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های توصیه‌شده توسط انستیتو ملی بهداشت ایالات متحده برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و راه‌کارهای عملی موجود در داخل کشور به انجام رسید.

به‌عنوان ملاک سالم بودن اندوتلیوم در نظر گرفته شد. برای ثبت پاسخ حلقه‌های آئورتی، آنها به کمک سیم‌های پلاتینی L-شکل که به موازات هم قرار داشتند، از یک طرف به قلاب فلزی و از طرف دیگر به ترانس‌دیوسر ایزومتریک F-60 (نارکو بیوسیستم؛ ایالات متحده) متصل شدند. در این بررسی، کشش اولیه اعمال شده به حلقه‌های آئورتی ۱/۵ گرم بود. پس از اعمال این کشش، ۶۰ تا ۹۰ دقیقه به بافت اجازه داده شد تا وضعیت ثابت پیدا کند. محلول کربس داخل حمام بافت هم هر ۳۰ دقیقه تعویض شد. پس از حصول حالت تعادل، سلامت بافت در ابتدا با استفاده از غلظت‌های افزایشنده کلروپتاسیم (۱۰ تا ۵۰ میلی‌مولار) بررسی شد و بافت‌های با پاسخ انقباضی ضعیف (کمتر از ۰/۲ گرم) در غلظت ۵۰ میلی‌مولار کلروپتاسیم در ادامه بررسی نشدند. سپس بافت‌ها به ترتیب در معرض غلظت‌های افزایشنده فنیل‌افرین ( $10^{-6}$  تا  $10^{-5}$  مولار) قرار گرفتند. برای ثبت پاسخ رفع انقباضی در حالت دارای اندوتلیوم، حلقه‌های آئورتی در ابتدا در معرض غلظتی از فنیل‌افرین که حدود ۸۰٪ حداکثر پاسخ را ایجاد نمود قرار گرفته و سپس در معرض غلظت‌های افزایشنده استیل‌کولین ( $10^{-6}$  تا  $10^{-5}$  مولار) قرار گرفتند. برای ثبت پاسخ رفع انقباضی در حالت بدون اندوتلیوم، در ابتدا اندوتلیوم با چرخاندن لوله موئینه در داخل لومن رگ تخریب شده و سپس حلقه‌های آئورتی در ابتدا در معرض غلظتی از فنیل‌افرین که حدود ۸۰٪ حداکثر پاسخ را ایجاد نمود قرار گرفته و سپس در معرض غلظت‌های افزایشنده سدیم نیتروپروسید ( $10^{-6}$  تا  $10^{-5}$  مولار) قرار گرفتند. عدم مشاهده پاسخ شل‌شدگی در حلقه‌های پیش‌منقبض شده با فنیل‌افرین در حضور استیل‌کولین ( $10^{-5}$  مولار) تأییدکننده عدم وجود اندوتلیوم در چنین حلقه‌هایی در نظر گرفته شد. برای ثبت و آنالیز داده‌ها نیز از نرم‌افزار فیزیوگراف ۱ (بهینه آرمان؛ تهران) استفاده شد. پاسخ انقباضی در تمامی بررسی‌ها به صورت گرم و در مورد پاسخ رفع انقباضی به صورت درصد بیان شد. تمام نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده است. در مورد وزن و میزان گلوکز سرم حیوانات در هفته‌های مختلف از آزمون آنوا با اندازه‌گیری مکرر و در مورد نتایج عروقی و برای مقایسه بین گروهی آنها از آزمون آنوای یک‌طرفه و تست توکی استفاده شد. به‌علاوه، سطح معنی‌داری در تمام آنالیزها،  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

در این بررسی از آن دسته موش‌های صحرایی نر استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری، میزان گلوکز سرم آنها کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. در این خصوص از شبکه رترواوربیتال و لوله موئینه برای خون‌گیری استفاده شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به ۵ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با گیاه، دیابتی تحت تیمار با گیاه و دیابتی تحت تیمار با گلیبن‌کلامید (کنترل مثبت) تقسیم شدند. تیمار با دارو یا گیاه به مدت ۸ هفته ادامه یافت. برای دیابتی نمودن موش‌ها از داروی استرپتوزوسین به‌صورت تک‌دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده شد. داروی گلیبن‌کلامید (کاهنده قند خون) 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 (گلوکوباب؛ تهران) کنترل شد و فقط حیوانات دیابتی شده به مرحله بعدی برای شروع تیمار راه یافتند. البته در روزهای بعد علایم بارز دیابت نظیر پرخوری، پرنوشی، دیورز و کاهش وزن نیز در برخی موش‌ها دیده شد. میزان وزن حیوانات و گلوکز سرم به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست‌شیمی؛ تهران) قبل از انجام کار و طی هفته‌های ۴ و ۸ پس از بررسی اندازه‌گیری شد.

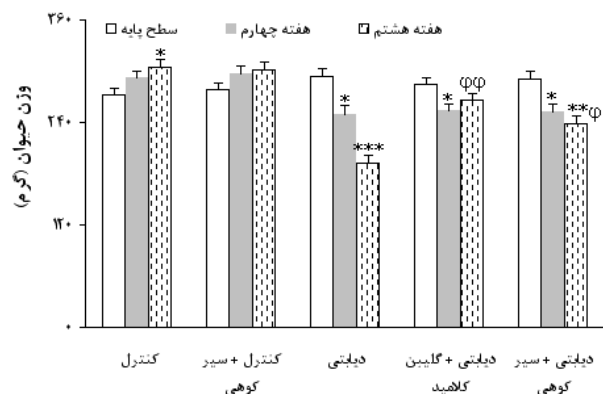
### اندازه‌گیری پاسخ انقباضی و رفع انقباض آئورت

**سینه‌ای:** در پایان کار، موش‌ها با استفاده از اتر بیهوش شدند و با باز کردن قفسه سینه، آئورت سینه‌ای آنها جدا و داخل محلول کربس سرد (که به‌طور مداوم به داخل آن گاز کربوژن 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>۲</sub>: ۵/۲، MgSO<sub>۴</sub>: ۱/۱۸، NaHCO<sub>۳</sub>: ۲۴/۹، KH<sub>۲</sub>PO<sub>۴</sub>: ۱/۱۸، گلوکز: ۱۰.

در داخل محلول کربس سرد (به‌منظور کاهش متابولیسم بافت و کاهش مرگ‌ومیر سلولی)، آئورت به‌دقت از بافت پیوندی اطراف پاک و به حلقه‌هایی به طول حدوداً ۴ (۳-۵) میلی‌متر تقسیم شد. برای حصول اطمینان از سلامت اندوتلیوم، پس از ایجاد انقباض با غلظت  $10^{-6}$  مولار فنیل‌افرین، استیل‌کولین با غلظت  $10^{-5}$  مولار به حمام بافت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد اضافه شد. مشاهده پاسخ شل‌شدگی بیش‌تر از ۴۰-۳۰٪ در حلقه‌های آئورت

## نتایج

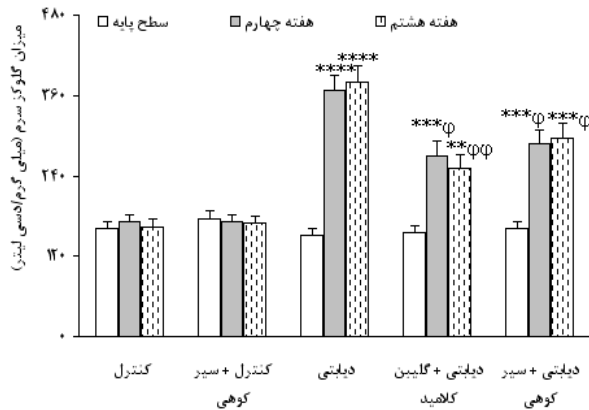
از نظر وزن، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در هفته قبل از مطالعه (سطح پایه) مشاهده نشد. گروه کنترل تحت تیمار مشابه با گروه کنترل در پایان هفته هشتم افزایش طبیعی وزن را نشان داد، هر چند این افزایش کمتر بود. در گروه دیابتی در هفته هشتم کاهش معنی‌داری در مقایسه با هفته قبل بررسی ( $p < 0.05$ ) مشاهده شد. از طرف دیگر، تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت درمان با گیاه در هفته هشتم در حد معنی‌داری بود ( $p < 0.05$ ) و میزان وزن در گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه کاهش کمتری نشان داد. به علاوه، کاهش وزن در گروه دیابتی تحت درمان با گلین کلامید نیز کمتر بود و وزن در هفته هشتم به‌طور معنی‌داری بیش از گروه دیابتی درمان نشده بود ( $p < 0.01$ ) (نمودار ۱). در خصوص میزان گلوکز سرم، در هفته قبل از بررسی، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت. در هفته‌های ۴ و ۸ میزان گلوکز سرم در دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار با گیاه در حد معنی‌داری ( $p < 0.005$  تا  $p < 0.05$ ) بیش از گروه کنترل بود، هر چند که در گروه دیابتی تحت درمان با گیاه میزان گلوکز سرم به‌طور معنی‌داری در هفته‌های ۴ و ۸ کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود ( $p < 0.05$ ). به علاوه، گروه کنترل تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل کاهش محسوسی در این پارامتر نشان نداد (نمودار ۲). در هفته هشتم درمان گروه دیابتی با گلین کلامید در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده، کاهش بارز و معنی‌داری در گلوکز سرم ایجاد شده بود ( $p < 0.05$ ).



## نمودار ۱) تغییرات وزن در هفته‌های مختلف در موش‌های صحرایی

کنترل و دیابتی تیمار شده

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.005$  (در مقایسه با سطح پایه در همان گروه)،  $\Phi$   $p < 0.05$ ,  $\Phi\Phi$   $p < 0.01$  (در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته)



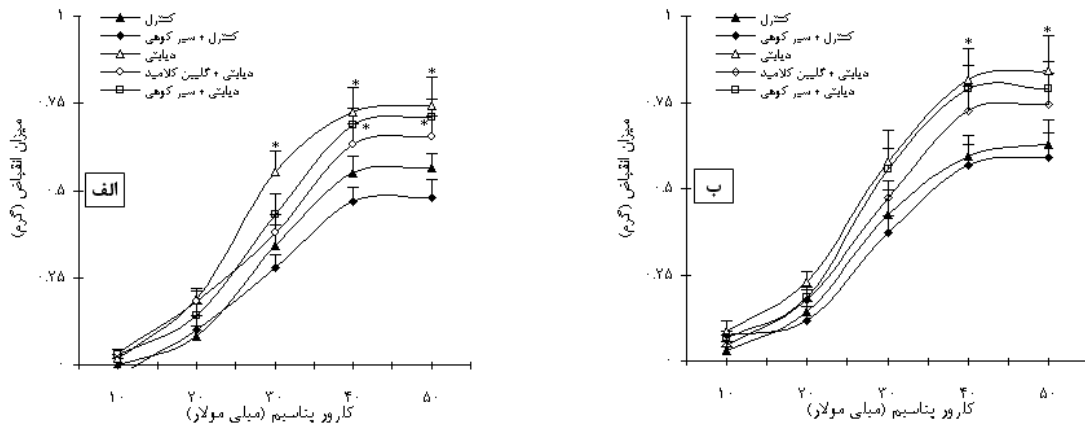
## نمودار ۲) تغییرات گلوکز سرم در هفته‌های مختلف در موش‌های

صحرایی کنترل و دیابتی تحت تیمار

\*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.005$ ,  $\Phi$   $p < 0.05$  (در مقایسه با سطح پایه در همان گروه)،  $\Phi\Phi$   $p < 0.01$  (در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته)

## پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای به کلروپتاسیم:

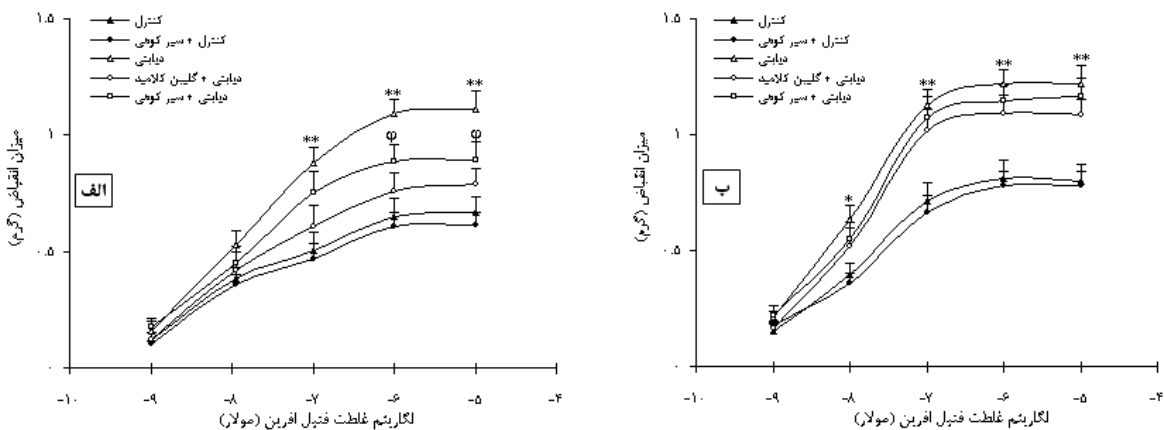
نمودار ۳، پاسخ انقباضی حلقه‌های دارا و بدون اندوتلیوم را به غلظت‌های افزایش‌دهنده کلروپتاسیم در گروه‌های کنترل، کنترل تحت تیمار با گیاه، دیابتی، دیابتی تحت تیمار با گیاه و دیابتی تحت درمان با گلین کلامید نشان می‌دهد. همان‌طور که مشخص است، پاسخ انقباضی به کلروپتاسیم در مورد این گروه‌ها از طرحی وابسته به غلظت تبعیت می‌نماید و حالت دیابت موجب افزایش پاسخ‌گویی حلقه‌های آئورتی به کلروپتاسیم از غلظت ۳۰ میلی‌مولار و بالاتر در مورد حلقه‌های دارای اندوتلیوم و از غلظت ۴۰ میلی‌مولار و بالاتر در مورد حلقه‌های بدون اندوتلیوم به‌طور معنی‌دار شده است ( $p < 0.05$ ). به علاوه، حذف اندوتلیوم موجب افزایش غیرمعنی‌دار پاسخ انقباضی به کلروپتاسیم شده است. همچنین، درمان موش‌های دیابتی با سیرکوهی در مورد حلقه‌های دارا و فاقد اندوتلیوم موجب کاهش معنی‌دار حداکثر پاسخ انقباضی ناشی از کلروپتاسیم نشده، هر چند تفاوت موجود بین این دو گروه با حذف اندوتلیوم کاهش یافته که خود تا حدودی وابستگی چنین پاسخی را به عوامل مشتق از اندوتلیوم نشان می‌دهد. در مورد گروه کنترل تیمار شده با گیاه نیز کاهش اندک و غیرمعنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل از غلظت ۳۰ میلی‌مولار به بعد مشاهده می‌شود.



**نمودار ۳)** پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای به غلظت‌های افزایش‌یابنده کلروپیتاسیم در گروه‌های مختلف در دو حالت دارای اندوتلیوم (الف) و بدون اندوتلیوم (ب) \*  $p < 0.05$  (در مقایسه با گروه کنترل)

موش‌های دیابتی با سیرکوهی موجب کاهش معنی‌دار در پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین از غلظت  $10^{-6}$  مولار به بعد در مقایسه با گروه دیابتی در حلقه‌های دارای اندوتلیوم شده ( $p < 0.05$ ) و حذف اندوتلیوم موجب حذف این تفاوت شده است. در مورد گروه کنترل تیمار شده با گیاه نیز کاهش اندک و غیرمعنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می‌شود. درمان موش‌های دیابتی با گلین کلامید نیز موجب کاهش بارز و معنی‌دار پاسخ انقباضی در حلقه‌های دارا و فاقد اندوتلیوم از غلظت  $10^{-7}$  مولار به بعد شده است ( $p < 0.05 - 0.01$ ).

**پاسخ انقباض آئورت سینه‌ای به فنیل‌افرین: نمودار ۴.** پاسخ انقباضی حلقه‌های دارا و فاقد اندوتلیوم را به غلظت‌های افزایش‌دهنده فنیل‌افرین در گروه‌های کنترل، کنترل تحت تیمار با گیاه، دیابتی تحت تیمار با گیاه و دیابتی تحت درمان با گلین کلامید نشان داد. همان‌طور که مشخص است، پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین در مورد این گروه‌ها با و بدون اندوتلیوم از طرحی وابسته به غلظت تبعیت می‌کند و دیابت موجب افزایش بارز و معنی‌دار پاسخ حلقه‌های آئورتی به فنیل‌افرین از غلظت  $10^{-8}$  مولار به بعد شده است ( $p < 0.05$ ). همچنین درمان



**نمودار ۴)** پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای به غلظت‌های افزایش‌یابنده فنیل‌افرین در گروه‌های مختلف در دو حالت دارای اندوتلیوم (الف) و بدون اندوتلیوم (ب) \*  $p < 0.05$ ، \*\*  $p < 0.01$  (در مقایسه با گروه کنترل)،  $\phi$   $p < 0.05$  (در مقایسه با گروه دیابتی)

دوزهای تجمعی استیل‌کولین، پاسخ‌گشادشدگی وابسته به غلظت در تمام گروه‌ها مشاهده شد (نمودار ۵). در این خصوص مشخص شد که گروه دیابتی کاهش معنی‌داری در میزان پاسخ رلاکسیون

**پاسخ رفع انقباض آئورت سینه‌ای به استیل‌کولین و نیتروپروسید:** از نظر پاسخ رفع انقباضی حلقه‌های آئورتی پیش‌منقبض شده با فنیل‌افرین و دارای اندوتلیوم، با اضافه شدن

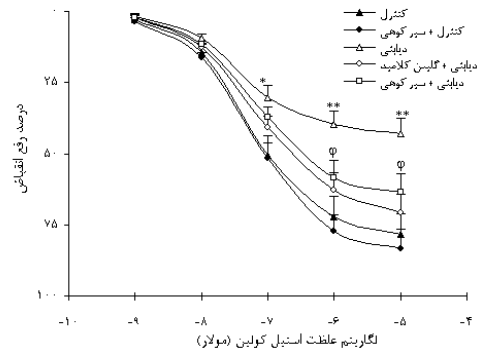
## بحث

نتایج این بررسی نشان داد که تجویز خوراکی و دراز مدت سیر کوهی با نسبت وزنی ۳٪ به مدت ۸ هفته در موش‌های دیابتی موجب کاهش معنی‌دار میزان گلوکز سرم می‌شود. حداکثر پاسخ انقباضی آنورت سینه‌ای دارای اندوتلیوم در گروه دیابتی تحت درمان با گیاه به کلروپتاسیم و فنیل‌افرین به ترتیب به‌طور غیرمعنی‌دار و معنی‌داری کمتر از گروه دیابتی بود و با حذف اندوتلیوم این تفاوت معنی‌دار از بین رفت. به‌علاوه، پاسخ رفع انقباض حلقه‌های آنورتی دارای اندوتلیوم به استیل‌کولین در گروه دیابتی تحت درمان با گیاه در مقایسه با گروه دیابتی تیمارنشده بیشتر و معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ). هم‌چنین، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر پاسخ رفع انقباضی به سدیم‌نیتروپروسید مشاهده نگردید.

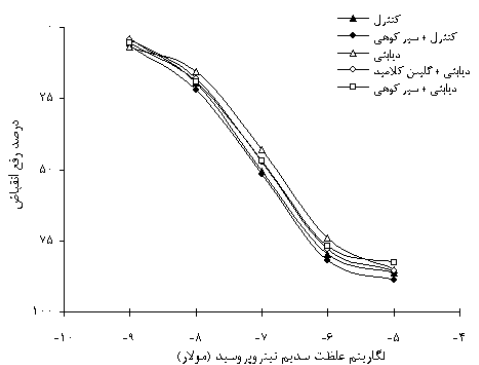
در خصوص اثرات سودمند مصرف خوراکی و دراز مدت سیر کوهی بر میزان گلوکز سرم قبلاً مشخص شده است که این گیاه دارویی به دلیل سطح بالای مواد آنتی‌اکسیدان دارای خواصی همچون حذف رادیکال‌های آزاد، محافظت سلول در برابر آسیب‌های شیمیایی شامل سموم محیطی، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و محافظت کبد در برابر انواع استرس‌ها است [۱۳]. به همین خاطر مصرف این گیاه اثرات حفاظتی بر بافت‌های بدن اعمال نموده و در جهت کاهش استرس اکسیداتیو عمل می‌کند که در دیابت شیرین افزایش یافته [۱۰] و بخشی از تغییرات بیوشیمیایی خون را به وجود می‌آورد. به‌علاوه، برخی ترکیبات مؤثر این گیاه نظیر سولفوکسیدمتیل‌سیستین دارای خاصیت ضددیابتی هستند [۱۰، ۱۱]. در این خصوص مشخص شده که تجویز این ماده مؤثر به فرم داخل صفاقی در موش‌های صحرائی دیابتی‌شده توسط آلوکسان موجب کاهش معنی‌دار سطح گلوکز سرم به فرم وابسته به دوز می‌شود؛ درحالی‌که، این ماده هیچ‌گونه اثر بارزی بر حیوانات سالم از نظر میزان گلوکز خون ندارد [۱۰]. به‌علاوه، بخشی از اثرات کاهنده قند خون این ماده را می‌توان به افزایش فعالیت هگزوکیناز و گلوکوکیناز کبدی، محافظت و حتی افزایش تراکم سلول‌های بتا در جزایر لانگرهانس به‌علت اثر آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داد [۱۰].

مکانیزم‌های متفاوتی در ایجاد اختلال در ساختمان و عملکرد عروق خونی در دیابت شیرین دخالت دارند. در این ارتباط ظرفیت

در مقایسه با گروه کنترل از غلظت ۰/۱ میکرومولار به بعد نشان می‌دهد ( $p < 0.01 - p < 0.05$ ). هم‌چنین، پاسخ رلاکسیون در گروه دیابتی تحت درمان با گیاه از غلظت ۱ میکرومولار به بعد در مقایسه با گروه دیابتی تیمارنشده بیشتر و معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ). در مورد گروه دیابتی تحت درمان با گلین کلامید نیز چنین وضعیتی مشاهده شد. از طرف دیگر، گروه کنترل تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل نیز کاهش معنی‌داری در این پاسخ نشان داد. در خصوص پاسخ رفع انقباضی حلقه‌های آنورتی پیش‌منقبض‌شده با فنیل‌افرین و بدون اندوتلیوم، اگرچه با اضافه شدن دوزهای تجمعی سدیم‌نیتروپروسید، پاسخ گشادشدگی وابسته به غلظت در تمام گروه‌ها مشاهده شد (نمودار ۶) ولی از این نظر هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت.



**نمودار ۵** پاسخ رفع انقباضی به استیل‌کولین (به‌صورت تجمعی و وابسته به غلظت) در حلقه‌های آنورتی پیش‌منقبض‌شده با فنیل‌افرین در گروه‌های مختلف پس از گذشت ۸ هفته  $p < 0.05^*$ ،  $p < 0.01^{**}$  (در مقایسه با گروه کنترل)،  $p < 0.05$  (در مقایسه با گروه دیابتی)



**نمودار ۶** پاسخ رفع انقباضی به سدیم‌نیتروپروسید (به‌صورت تجمعی و وابسته به غلظت) در حلقه‌های آنورتی پیش‌منقبض‌شده با فنیل‌افرین در گروه‌های مختلف پس از گذشت ۸ هفته

برخی از فلاونوئیدها دارای خاصیت شبه‌انسولینی بوده و از این طریق قادر به کاهش علائم دیابت قندی و برگرداندن سطح برخی پارامترها به حد طبیعی هستند [۱۷]. به علاوه، به نظر می‌رسد که گیاهان هم‌جنس سیرکوهی به‌علت دارا بودن مهارکننده قوی آنزیم آلدوزدوکتاز به نام ایزولیکوئیریتیجینین می‌توانند از ایجاد و پیشرفت عوارض عصبی و قلبی - عروقی دیابت پیشگیری کنند [۱۸]. این ترکیب می‌تواند از کاهش تولید پروستاگلاندین I<sub>2</sub> که دارای اثرات گشادکنندگی عروقی است، توسط آنورت در شرایط دیابت جلوگیری کند که این خود توجیه‌کننده کاهش معنی‌دار حداکثر پاسخ انقباض آنورت سینه‌ای نسبت به کلروپتاسیم و فنیل‌افرین گروه دیابتی تحت تیمار در مقایسه با گروه دیابتی درمان‌نشده است [۱۸]. از طرف دیگر، گیاه سیرکوهی موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود [۱۱] و با توجه به این موضوع که دیابت قندی با تشدید روند استرس اکسیداتیو همراه بوده و بخشی از تغییرات بیوشیمیایی خون در دیابت قندی به‌ویژه در دیابت وابسته به انسولین از این طریق توجیه می‌گردد [۱] لذا بخشی از اثرات سودمند این گیاه در تحقیق حاضر را می‌توان به کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو نسبت داد که این امر با نتایج تحقیقات پیشین در مورد اثرات سودمند این گیاه تا حدودی هم‌خوانی دارد [۱۱].

از جمله محدودیت‌های بررسی حاضر و مطالعات مشابه آن است که غذای تهیه‌شده حاوی گیاه به‌طور آزاد و بدون اعمال محدودیت در اختیار حیوانات تحت درمان قرار می‌گیرد. لذا این احتمال وجود دارد که تمام حیوانات به یک میزان از گیاه استفاده نکرده باشند که این امر می‌تواند تفاوت‌های کمتر بین گروه‌های مورد مطالعه و پراکنش بیشتر داده‌ها را در چنین مطالعاتی توجیه کند. البته هدف اصلی پژوهش این نبوده است که همه حیوانات به یک میزان از غذای حاوی گیاه مصرف کنند و مقدار مصرف غذا در واقع به میزان تمایل حیوان برای مصرف بستگی دارد که در این خصوص مقالات متعددی طی سالیان اخیر یافت می‌شود. به عبارت دیگر، هدف از این‌گونه تحقیقات، نشان دادن تأثیر رژیم غذایی حاوی گیاهی خاص در جامعه انسانی (در این تحقیق مقدار مصرف به عوامل فیزیولوژیک متعدد بستگی دارد) بر کاهش احتمال بروز عوارض بیماری است.

اندوتلیوم عروق در سنتر گشادکننده‌های عروقی مانند پروستاگلایکلین و نیتریک‌اکسید کم شده و تنگ‌کننده‌های عروقی مانند اندوتلین به مقدار زیادی تولید می‌شوند. هر چند که در مورد نقش هیپیرگلیسمی مزمن در بروز عوارض عروق بزرگ در حالت دیابت شیرین شواهد قطعی وجود ندارد ولی برخی از مطالعات، هیپیرگلیسمی و تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از آن را دلیل بروز این عوارض می‌دانند [۳]. نتایج پژوهشی نشان می‌دهد که در دیابت شیرین، اختلال متابولیسم گلوکز و گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها در ایجاد آتروسکلروز و افزایش نفوذپذیری و اسکلروز عروق خونی نقش مهمی دارند. به‌علاوه، در بیماران دیابتی تولید رادیکال‌های آزاد از طریق اتواکسیداسیون گلوکز افزایش می‌یابد [۱۴].

نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان داد که پاسخ انقباضی حلقه‌های آنورتی دارای اندوتلیوم به فنیل‌افرین و کلروپتاسیم در موش‌های صحرایی نر دیابتی به‌طور معنی‌داری نسبت به حیوانات سالم افزایش یافته است که با نتایج مطالعه آیبب و همکاران مطابقت دارد [۴]. به‌علاوه، با حذف اندوتلیوم به‌علت حذف عوامل گشادکننده عروقی نظیر نیتریک‌اکسید پاسخ انقباضی تشدید می‌شود که این امر نیز با نتایج بررسی حاضر هم‌خوان است.

در این مطالعه تجویز دراز مدت سیرکوهی موجب کاهش پاسخ‌گویی آنورت به عوامل منقبض‌کننده شامل کلروپتاسیم و فنیل‌افرین و تشدید پاسخ رفع انقباضی به استیل‌کولین شد و با حذف اندوتلیوم این اثرات تا حدود زیادی از بین رفت که این امر نشان از نقش مهم اندوتلیوم و عوامل شیمیایی مرتبط با آن نظیر سیستم نیتریک‌اکسید و پروستاگلاندین‌ها در بروز اثرات سودمند این گیاه دارد. در این ارتباط مشخص شده که چنین گیاهانی با دارا بودن فلاونوئیدهایی مثل کوئرستین و ترکیبات گوگردی از جمله دی‌آلیل‌دی‌سولفید اثرات آنتی‌اکسیدانی قابل توجه نشان می‌دهند و حتی معلوم شده است که میزان خواص آنتی‌اکسیدانی چنین گیاهانی در مقایسه با گیاهان هم‌خانواده مانند سیر بیشتر است. ترکیبات آنتی‌اکسیدان می‌توانند از پراکسیداسیون لیپیدها و تخریب سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن جلوگیری کنند [۱۵، ۱۶]. شاید بتوان بخشی از اثر سودمند و کاهشنده قند خون فلاونوئیدها را به افزایش فعالیت هگزوکیناز و گلوکوکیناز کبدی نسبت داد. از طرف دیگر،

## نتیجه‌گیری

تجویز خوراکی و دراز مدت سیر کوهی از طریق اثرگذاری بر عوامل مرتبط با اندوتلیوم موجب کاهش پاسخ انقباضی و افزایش پاسخ رفع انقباضی در بافت آنورت موش صحرایی دیابتی می‌شود که این امر در جلوگیری از عوارض عروقی دیابت در دراز مدت می‌تواند سودمند باشد.

**تشکر و قدردانی:** بخشی از پژوهش حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد تهران در سال ۱۳۸۷ به انجام رسیده است که بدین وسیله تشکر می‌گردد. ضمناً نویسندگان مقاله مراتب تشکر وافر خود را از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد در کمک به انجام آزمایشات اعلام می‌دارند.

## منابع

- 1- Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Med Sci Monit.* 2006;12:130-47.
- 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;23:68-74.
- 3- Asami S, Saito Y. Hyperglycemia-induced alteration of vascular smooth muscle phenotype. *J Diabetes Complicat.* 2002;16:65-8.
- 4- Abebe W, Harris KH, Macleod KM. Enhanced contractile responses of arteries from diabetic rats to a 1-adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. *J Cardiovas Pharmacol.* 1990;16:239-48.
- 5- Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: An overview. *Cell Mol Biol.* 2003;49:635-9.
- 6- Grover JK, Yadav S, Vats V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J Ethnopharmacol.* 2002;81:81-100.
- 7- فلاح‌حسینی حسن، فخرزاده حسین، لاریجانی باقر، شیخ‌سامانی امیرهوشنگ. مروری بر گیاهان دارویی مورد استفاده در بیماری دیابت. فصل‌نامه گیاهان دارویی. ۱۳۸۴؛۸(۱):۵-۸.
- 8- Ninfali P, Bacchiocca M. Polyphenols and antioxidant capacity of vegetables under fresh and frozen conditions. *J Agric Food Chem.* 2003;51(8):2222-6.
- 9- Morita T, Ushiroguchi T, Hayashi N, Matsuura H, Itakura Y, Fuwa T. Steroidal saponins from elephant garlic, bulbs of *Allium ampeloprasum*. *Chem Pharm Bull.* 1988;36:3480-6.
- 10- Kumari K, Augusti KT. Antidiabetic and antioxidant effects of S-methyl cysteine sulfoxide isolated from onions as compared to standard drugs in alloxan diabetic rats. *Indian J Exp Biol.* 2002;40:1005-9.
- 11- Stajner D, Canadanovic-Brunet J, Pavlovic A. *Allium schoenoprasum* as a natural antioxidant. *Phytother Res.* 2004;18(7):522-4.
- 12- Jafari RA, Jalali MR, Ghorbanpoor M, Saraei SM. Effect of dietary garlic on immune response of broiler chicks to live Newcastle disease vaccine. *Pak J Biol Sci.* 2008;11:1848-51.
- 13- Scartezzini P, Speroni E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *J Ethnopharmacol.* 2000;71:23-43.
- 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;21:27-33.
- 15- Jalal R, Bagheri SM, Moghimi A, Rasuli MB. Hypoglycemic effect of aqueous shallot and garlic extracts in rats with fructose-induced insulin resistance. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;41:218-23.
- 16- Leelarungrayub N, Rattanapanone V, Chanarat N, Gebicki JM. Quantitative evaluation of the antioxidant properties of garlic and shallot preparations. *Nutrition.* 2006;22:266-74.
- 17- 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;290:1339-46.
- 18- Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M, Tawata M, Shindo H, Onaya T. Effects of aldose reductase inhibitors on prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) synthesis by aortic rings from rats with streptozotocin-induced diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1991;44:233-6.