

اثر مصرف خوراکی کنگر فرنگی بر پاسخگویی انقباضی آئورت سینه‌ای موش صحرایی دیابتی

دکتر جمشید نارنجکار^۱، دکتر مهرداد روغنی^{۲*}، دکتر رضا صداقت^۳، محمد
تهامی^۴

۱. دانشیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران

۲. دانشیار گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

۳. استادیار گروه پاتولوژی و علوم تشریح دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد،

۴. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران

Email : mehjour@yahoo.com

* نویسنده مسئول:

چکیده:

مقدمه و هدف: با توجه به افزایش بروز آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماری دیابت قندی و وجود شواهدی مبنی بر اثر ضد دیابتی گیاه کنگر فرنگی، اثر مصرف خوراکی این گیاه به مدت ۶ هفته بر پاسخگویی انقباضی آئورت سینه‌ای ایزوله در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی بررسی قرار شد.

مواد و روش کار: موش‌های صحرایی به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با گیاه، دیابتی و دیابتی تحت درمان با گیاه تقسیم بندی شدند. برای دیابتی کردن موش‌ها از استرپتوزوتوسین به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی استفاده شد. دو گروه تحت تیمار با گیاه نیز پودر این گیاه مخلوط شده با غذای استاندارد موش را با نسبت وزنی ۶/۲۵ درصد دریافت کردند. در پایان هفته ششم، پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای به کلورور پتاسیم و نور آدرنالین با استفاده از اسباب بافت ایزوله بررسی قرار شد.

نتایج: پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای در گروه دیابتی تحت درمان با کنگر فرنگی به کلورور پتاسیم تفاوت معنادار نسبت به گروه دیابتی نشان نداد و این پاسخ در مورد نورآدرنالین در گروه دیابتی تحت تیمار (P<۰/۰۵) به طور معنادار کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود. همچنین هیچ‌گونه تغییر معنادار در پاسخ انقباضی به کلورور پتاسیم و نورآدرنالین در گروه کنترل تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: مصرف خوراکی کنگر فرنگی به مدت ۶ هفته دارای اثر هیپوگلیسمیک بوده و در کاهش پاسخ انقباضی سیستم عروقی و به احتمال در جلوگیری از بروز هیپرتانسیون متعاقب در مدل تجربی دیابت قندی نوع ۱ در موش صحرایی مؤثر است.

واژگان کلیدی: کنگر فرنگی، آئورت، دیابت قندی، پاسخ انقباضی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال هفدهم - شماره ۸۷
تیر ۱۳۸۹

وصول: ۸۸/۱۱/۵
آخرین اصلاحات: ۸۹/۴/۴
پذیرش: ۸۹/۴/۲۲

مقدمه

دیابت شیرین از نظر بالینی یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای برخی اختلال‌های دیگر همچون نوروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی، بیماری‌های قلبی عروقی به شمار می‌آید که براساس پیش‌بینی به عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت (۱). به علاوه، مشکل‌های قلبی عروقی ناشی از بیماری‌ها به ویژه اختلال‌های متابولیک مانند دیابت قندی، هیپرلیپیدمی و چاقی، درصد بالایی از افراد جامعه را به ویژه در سنین بالا گرفتار می‌کند و با در نظر گرفتن عادات‌های غذایی نامطلوب که به طور روزافزون در حال گسترش است پیش‌بینی می‌شود، شیوع مشکل‌های قلبی عروقی در آینده افزایش بیشتری در افراد نشان دهد که این بار زیادی به سیستم درمانی و بهداشتی تحمیل می‌کند (۲). از نظر بالینی، حتی هنگام تشخیص، بیماری به میزان زیادی پیشرفت کرده است که این اهمیت کنترل رژیم غذایی و لزوم استفاده از درمان‌ها و اقدام‌های پیشگیری کننده (مانند ورزش) را به خوبی مشخص می‌کند. با توجه به این‌که، امکان تغییر برخی ریسک فاکتورها شامل جنسیت، سن و سابقه فامیلی وجود ندارد، بنابراین تغییر دادن سایر ریسک فاکتورها با طریق مصرف غذاهای کم‌چرب، کم‌کالری، و سودمند اهمیت بالینی زیادی بر دارد (۳-۲). گیاهان دارویی و مشتق‌های آن‌ها اگر چه از دیرباز در درمان دیابت شیرین و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، اما در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آن‌ها تاکنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نمی‌شود (۳). در این خصوص تا کنون مطالعات متعددی در مورد اثرات ضددیابتی ترکیبات گیاهی و اثرات آن‌ها بر مدل‌های تجربی بیماری‌های رایج بشری مانند هیپرتانسیون به انجام رسیده است (۴). در این رابطه مشخص شده است که کنگر فرنگی در خانواده کمپوزیته در درمان بیماری‌های مختلف مانند دیابت شیرین، چاقی، کبیر، آسم، سنگ کلیه، تصلب شرایین، روماتیسم و بیماری‌های پوستی مانند آگزما و التهاب مفید است (۴). از طرفی، اثر هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک این گیاه در مدل تجربی دیابت قندی نوع ۱ القا شده با آلوکسان گزارش شده است (۵). همچنین، این گیاه دارای ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی قوی است و می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد (۶-۷). با توجه به این‌که بخشی از عوارض دیابت شیرین به دلیل

تشدید استرس اکسیداتیو است (۲)، به احتمال مصرف این گیاه می‌تواند از بروز برخی عوارض بیماری جلوگیری کرده یا آن‌ها را کاهش دهد. علاوه بر این، تجویز عصاره آن قادر به القای بیان ژنی آنزیم اندوتلیال نیتریک اکسید می‌شود که خود این می‌تواند کاهش عوارض عملکردی دیابت در سیستم عروقی را در پی داشته باشد. (۸). از طرف دیگر، اثر حفاظت‌کنندگی این گیاه بر اندوتلیوم عروقی قبلاً مورد تأیید قرار گرفته است (۹). بنابراین با توجه به افزایش پاسخ انقباضی عروق در مدل تجربی دیابت قندی از یک طرف (۱۰) و اثرات ضددیابتی گیاه کنگر و اثرات سودمند آن بر سیستم عروقی کاهش پاسخ انقباضی و تشدید پاسخ رفع انقباضی را به دنبال دارد (۹). بنابراین هدف تحقیق حاضر بررسی اثر مصرف خوراکی گیاه کنگر فرنگی به مدت ۶ هفته برای اولین بار بر پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای موش صحرایی دیابتی می‌باشد.

مواد و روش کار

در این مطالعه تحقیقاتی از نوع تجربی از ۳۲ سر موش صحرایی ماده، نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. تمام حیوان‌ها در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوان‌ها آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرج) یا غذای مخلوط شده با پودر گیاه به نسبت موردنظر (درصد ۶/۲۵) به مدت ۶ هفته دسترسی داشتند. برای تهیه غذا، پس از تأیید علمی گیاه، پودر به دست آمده از آسیاب کردن برگ و ساقه خشک شده گیاه در سایه با غذای استاندارد موش با نسبت وزنی ۶/۲۵ درصد (۱۱) (کشت شده در مزرعه تحقیقاتی مؤسسه منابع طبیعی اصفهان قبل از مرحله گلدهی و تأیید سیستماتیک از بخش گیاه‌شناسی آن مؤسسه) مخلوط شده و دوباره غذای حیوان تولید شد (۱۱).

روش انجام کار

در این بررسی از آن دسته موش‌های صحرایی ماده استفاده شد که در شرایط طبیعی قبل از بررسی، بدون برقراری حالت روزه‌داری (غیرناشتا)، میزان گلوکز سرم آن‌ها کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. در این

آئورتی، آن‌ها به کمک سیم‌های پلاتینی L شکل که به موازات یک‌دیگر قرار می‌گرفتند، از یک طرف به قلاب شیشه‌ای و از طرف دیگر به ترانس دیوسر ایزومتریک F-60 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 نیز هر ۳۰ دقیقه تعویض می‌شد. پس از حصول حالت تعادل، بافت به ترتیب در معرض غلظت‌های افزایش یابنده کلرور پتاسیم (۱۰ تا ۵۰ میلی مولار) و نورآدرنالین (10^{-8} تا 10^{-4} مولار) قرار گرفت. برای ثبت و آنالیز داده‌ها نیز از نرم‌افزار Physiograph I (شرکت بهینه آرمان، تهران) استفاده شد. پاسخ انقباضی در تمامی بررسی‌ها به صورت گرم به ازاء واحد سطح آئورت گزارش شد. برای محاسبه سطح مقطع رگی (CSA)، از روش متداول توصیف شده آیب و همکاران (۱۹۹۰) استفاده شد (۱۱). در این خصوص، پس از ثبت پاسخ انقباضی در مورد هر رگ، حلقه آئورتی با استفاده از یک دستمال خشک شده، توزین شد، و سطح مقطع با استفاده از فرمول (وزن (بر حسب میلی‌گرم) / (طول رگ (بر حسب میلی‌متر) × دانسیته (میلی‌گرم بر میلی‌متر مکعب))) تعیین شد. دانسیته نیز در مورد تمام حلقه‌ها ۱/۰۵ میلی‌گرم بر میلی‌متر مکعب در نظر گرفته شد (۱۱). علاوه بر این، حساسیت نسبت به نورآدرنالین بر حسب PD2 بیان شد که معرف منفی لگاریتم غلظتی از دارو است که ۵۰ درصد حداکثر پاسخ‌گویی را به وجود آورد.

آنالیز آماری

از نظر آماری، تمامی نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد. پس از مشخص کردن توزیع داده‌ها، برای مقایسه نتایج هر پارامتر در گروه‌ها در هفته‌های مختلف در مورد وزن و گلوکز سرم یا غلظت‌های مختلف کلرور پتاسیم یا نورآدرنالین از آزمون آنوای یک‌طرفه و پست تست توکی استفاده شد. علاوه بر این، سطح معنادار، $p < 0.05$ برای تمامی آنالیزها در نظر گرفته شد.

خصوصاً، از شبکه رترواوپیتال و لوله موئینه برای خونگیری استفاده شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با گیاه، دیابتی و دیابتی تحت تیمار با گیاه تقسیم شدند. تیمار با گیاه به مدت ۶ هفته ادامه یافت. برای دیابتی کردن موش‌ها، از استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده شد. یک هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین، برای اطمینان از دیابتی بودن حیوان‌ها، قند ادرار به روش نوار ادراری (شرکت گلوکو یاب، تهران) کنترل شد و فقط حیوان‌های دیابتی شده برای شروع تیمار به مرحله بعدی راه یافتند. البته در روزهای بعدی علائم بارز دیابت مانند پرخوری، پرنوشی، دیورز و کاهش وزن نیز در موش‌ها دیده شد. اندازه‌گیری دقیق میزان گلوکز سرم با روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست شیمی) قبل از انجام کار و در هفته‌های ۳ و ۶ با استفاده از اسپکتروفوتومتر (اسپکترونیک ۲۰، امریکا) انجام شد.

اندازه‌گیری پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای با استفاده از اسباب بافت ایزوله

پس از گذشت ۶ هفته، موش‌ها با استفاده از اتر بیهوش شدند و با باز کردن قفسه سینه، آئورت سینه‌ای را جدا کرده، در داخل محلول کربس (که به‌طور مداوم به داخل آن گاز کربوژن با نسبت ۹۵ درصد اکسیژن و ۵ درصد دی‌اکسیدکربن دمیده می‌شد)، قرار داده شد. ترکیب شیمیایی محلول کربس مورد استفاده در تمام آزمایش‌ها (بر حسب میلی‌مولار) به قرار زیر بود:

NaCl:118.5; KCl:4.74; CaCl₂:5.2; MgSO₄:1.18; NaHCO₃:24.9; KH₂PO₄:1.18; Glucose:10;

داخل محلول کربس سرد (به منظور کاهش دادن متابولیسم بافت و کاهش مرگ و میر سلولی)، آئورت به دقت از بافت پیوندی اطراف پاک شده، سپس به حلقه‌هایی به طول حدود ۴ میلی‌متر تقسیم می‌شد. برای حصول اطمینان از سلامت آندوتلیوم، پس از ایجاد انقباض با غلظت 10^{-6} مولار نورآدرنالین، استیل‌کولین با غلظت 10^{-6} مولار به حمام بافت اضافه می‌شد. مشاهده پاسخ شل‌شدگی بیشتر از ۳۰ درصد در حلقه‌های آئورت به عنوان ملاک سالم بودن آندوتلیوم در نظر گرفته شد (۱۸). برای ثبت پاسخ‌گویی حلقه‌های

نتایج

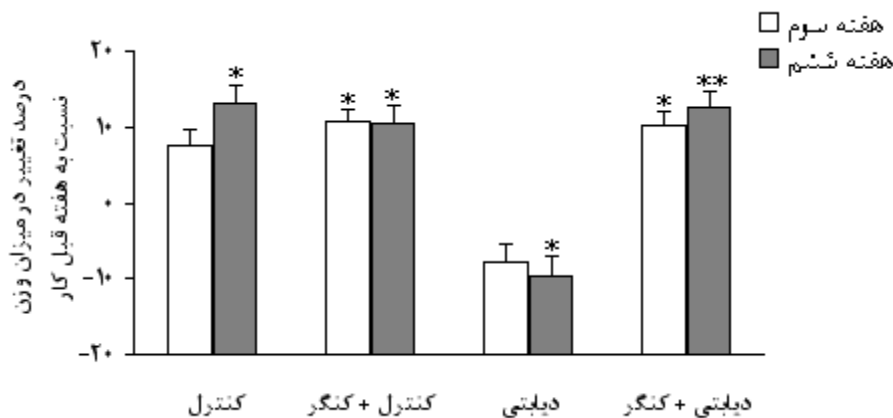
وزن حیوان‌ها

هیچ‌گونه تفاوت معناداری از نظر وزن در هفته قبل از بررسی بین گروه‌ها مشاهده نشد. در مقایسه با هفته قبل از بررسی، گروه دیابتی در هفته سوم و ششم، کاهش وزن داشت که این کاهش وزن در هفته ششم نسبت به هفته قبل از بررسی معنادار بود ($p < 0/05$). گروه دیابتی تحت تیمار با کنگر فرنگی نیز افزایش معنادار وزن در هفته‌های سوم ($p < 0/05$) و ششم ($p < 0/01$) نسبت به هفته قبل از بررسی داشت. همچنین، این گروه افزایش معنادار وزن در هفته‌های سوم ($p < 0/05$) و ششم ($p < 0/01$) در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده نشان داد. از طرف دیگر، گروه کنترل نسبت به هفته قبل از بررسی نیز افزایش معنادار وزن در هفته‌های سوم و ششم داشت ($p < 0/05$) (نمودار ۱).

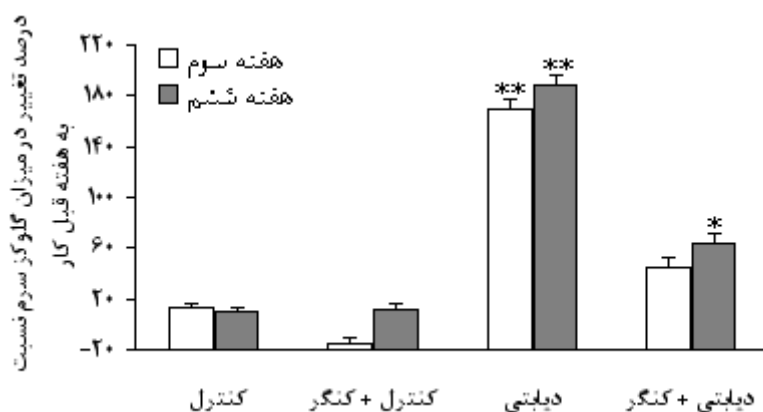
میزان گلوکز سرم

از نظر میزان گلوکز سرم، تفاوت معنادار بین گروه‌ها در هفته قبل از کار مشاهده نشد. در هفته‌های سوم و

ششم میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی به صورت معناداری ($p < 0/0001$) بیشتر از همان گروه در هفته قبل از بررسی بود. میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت تیمار با کنگر فرنگی نیز در هفته‌های سوم و ششم بیشتر از هفته قبل از بررسی در همان گروه بود که این افزایش فقط در هفته ششم معنادار ($p < 0/05$) بود، اما این پارامتر در این گروه (دیابتی تحت تیمار)، کاهش چشمگیر و معناداری را در هفته‌های سوم و ششم در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده نشان داد ($p < 0/01$)، به طوری که گروه دیابتی تحت تیمار در هفته سوم، کاهش ۵۲/۱ درصد و در هفته ششم کاهش ۴۸/۹ درصد نسبت به همان هفته‌ها در گروه دیابتی تیمار نشده نشان داد. همچنین، گروه کنترل تحت تیمار با کنگر فرنگی نسبت به هفته قبل از شروع کار، در هفته سوم کاهش غیر معنادار و در هفته ششم افزایش غیر معنادار این پارامتر را نشان داد (نمودار ۲).



نمودار ۱: اثر مصرف خوراکی کنگر فرنگی با نسبت وزنی ۶/۲۵ درصد بر درصد تغییر وزن در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی در هفته‌های سوم و ششم نسبت به هفته قبل از کار ($p < 0/05$ ، *، $p < 0/01$ ، ** (در مقایسه با هفته قبل از بررسی در همان گروه)



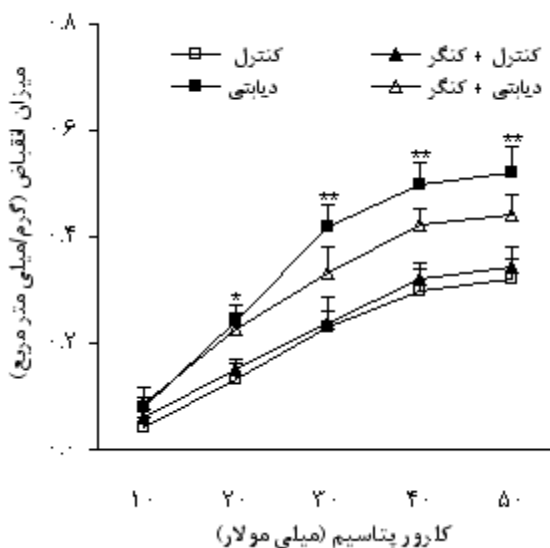
نمودار ۲: اثر مصرف خوراکی کنگر فرنگی با نسبت وزنی ۶/۲۵ درصد بر درصد تغییر میزان گلوکز سرم در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی در هفته‌های سوم و ششم نسبت به هفته قبل کار (در مقایسه با هفته قبل از بررسی در همان گروه) $p < 0.05$ ، $p < 0.0001$ (**)

پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای به نورآدرنالین

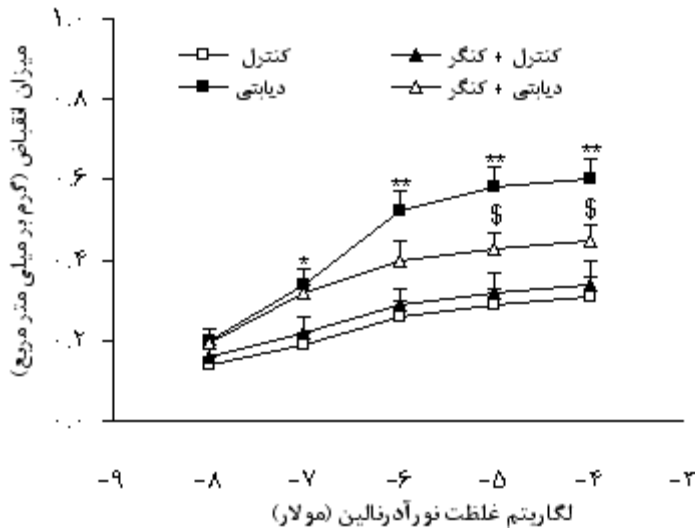
پاسخ انقباضی به نورآدرنالین در مورد تمام گروه‌ها از یک طرح وابسته به غلظت تبعیت کدد و القاء دیابت در درازمدت موجب افزایش معنادار پاسخ‌گویی حلقه‌های آئورتی به نورآدرنالین از غلظت 10^{-7} مولار به پس ($p < 0.05-0.01$) شد. علاوه بر این، درمان موش‌های دیابتی با کنگر فرنگی کاهش معنادار در حداکثر پاسخ انقباضی به نورآدرنالین از غلظت 10^{-5} مولار به پس در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده را موجب شد ($p < 0.05$). از طرف دیگر، در گروه کنترل تحت تیمار با کنگر فرنگی نیز پاسخ انقباضی به نورآدرنالین تفاوت معنادار با گروه کنترل تیمار نشده نشان نداد. (نمودار ۴ و شکل ۱). از نظر میزان حساسیت به نورآدرنالین نیز که بر حسب $pd2$ بیان شد از نظر آماری عملاً تفاوت معنادار بین گروه‌ها یافت نشد هر چند میزان این پارامتر در دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار با کنگر کمتر از گروه کنترل بود (جدول ۱).

پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای به کلرور پتاسیم

پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم در مورد گروه‌ها از یک طرح وابسته به غلظت پیروی کرد و القاء حالت دیابت، به طور معنادار موجب افزایش پاسخ‌گویی حلقه‌های آئورتی به کلرور پتاسیم از غلظت ۲۰ میلی مولار و بالاتر شده ($p < 0.05-0.01$). همچنین درمان موش‌های دیابتی با کنگر فرنگی هر چند به دنبال اضافه کردن کلرور پتاسیم در غلظت‌های ۳۰ میلی مولار به پس نسبت به گروه دیابتی درمان نشده موجب یک پاسخ انقباضی کمتر شده است اما تفاوت موجود نسبت به گروه دیابتی درمان نشده معنادار نبود. در این رابطه، حداکثر پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم حدود $15/4$ درصد کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود. علاوه بر این، در گروه کنترل تحت تیمار با کلرور پتاسیم پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم تغییر معنادار نسبت به گروه کنترل تیمار نشده نشان نداد (نمودار ۳ و شکل ۱). از نظر میزان حساسیت به کلرور پتاسیم نیز که بر حسب $pd2$ بیان شد از نظر آماری تفاوت معنادار بین گروه‌ها یافت نشد، هر چند میزان این پارامتر در دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار با کنگر منفی‌تر از گروه کنترل بود (جدول ۱).



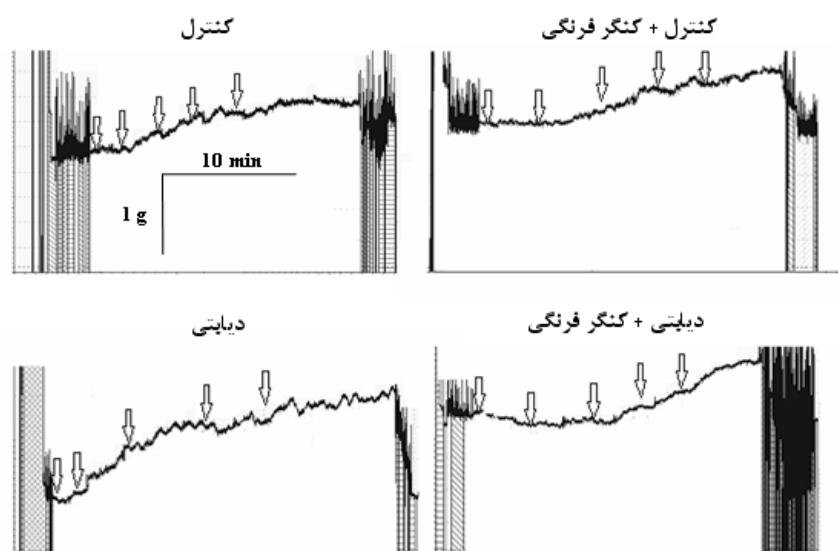
نمودار ۳: پاسخ انقباضی حلقه های آنورت سینه‌ای دارای اندوتلیوم به غلظتهای افزایش یابنده (تجمعی) کلرور پتاسیم در گروه های مختلف ($p < 0.01^{**}$ ، $p < 0.05^*$ در مقایسه با گروه کنترل)



نمودار ۴: پاسخ انقباضی حلقه های آنورت سینه‌ای دارای اندوتلیوم به غلظتهای افزایش یابنده (تجمعی) نورآدرنالین در گروه های مختلف ($p < 0.01^{**}$ ، $p < 0.05^*$ در مقایسه با گروه کنترل) و $p < 0.05^*$ (گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در مقایسه با گروه دیابتی)

جدول ۱: میزان حساسیت به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین بر حسب pd2 در گروه‌های مختلف

گروه	کلرور پتاسیم	نور آدرنالین
کنترل	$-1/34 \pm 0/21$	$7/1 \pm 0/8$
کنترل + کنگر	$-1/28 \pm 0/27$	$7/05 \pm 0/7$
دیابتی	$-1/51 \pm 0/36$	$6/4 \pm 1$
دیابتی + کنگر	$-1/46 \pm 0/39$	$6/3 \pm 0/9$



شکل ۱: نمونه ثبت پاسخ انقباضی حلقه آئورت سینه‌ای دارای آندوتلیوم به نورآدرنالین به صورت وابسته به غلظت (10^{-8} تا 10^{-4} مولار) در گروه‌های مختلف

بحث

نتایج این بررسی نشان داد، تجویز خوراکی و درازمدت کنگر فرنگی با نسبت وزنی ۶/۲۵ درصد به مدت ۶ هفته در موش‌های صحرائی دیابتی، نه تنها می‌تواند از کاهش وزن این حیوان‌ها جلوگیری کند بلکه به طور مطلوبی باعث افزایش وزن آن‌ها می‌شود. همچنین تجویز خوراکی این گیاه دارای اثر هیپوگلیسمیک در حد متوسط و معنادار بود. علاوه بر این، درمان موش‌های دیابتی با این گیاه موجب کاهش حداکثر پاسخ انقباضی به آگونیست اختصاصی و

نورآدرنالین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده می‌شود. مکانیسم‌های متفاوتی در ایجاد اختلال در ساختمان و عملکرد عروق خونی در دیابت قندی دخالت دارند. در این ارتباط، ظرفیت آندوتلیوم عروق در سستز گشادکننده‌های عروقی مانند پروستاگلین و نیتریک اکسید کم شده و تنگ کننده‌های عروقی مانند آندوتلین به مقدار زیادی تولید می‌شوند. هر چند در مورد نقش هیپرگلیسمی مزمن در بروز عوارض ماکروواسکولار در حالت دیابت قندی شواهد قطعی وجود ندارد، اما برخی از نتایج به دست آمده خود هیپرگلیسمی و تشدید

استرس اکسیداتیو ناشی از آن را دلیل بروز این عوارض می‌دانند (۱۲،۱۰). نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهد، در دیابت قندی اختلال متابولیسم گلوکز و گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها سبب تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژنی می‌شوند که افزایش رادیکال‌های آزاد و کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی نقش مهمی در ایجاد آتروسکلروز و افزایش نفوذپذیری و اسکلروز عروق خونی دارند. علاوه بر این، در بیماران دیابتی، تولید رادیکال‌های آزاد و با اتواکسیداسیون گلوکز، فعال شدن مسیر سیکلواکسیژناز و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن به وسیله کربوهیدرات و چربی‌ها افزایش می‌یابد (۱۳، ۲). نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد، پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی دارای آندوتلیوم به نورآدرنالین و کلرور پتاسیم در موش‌های صحرایی دیابتی طور معناداری نسبت به حیوانات سالم افزایش یافته است که با نتایج آیب و همکاران مطابقت دارد (۱۰).

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد، پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی دارای آندوتلیوم به نورآدرنالین و کلرور پتاسیم در موش‌های صحرایی دیابتی به طور معناداری نسبت به حیوانات سالم گروه کنترل افزایش یافته است. مطالعات گذشته نیز بیانگر افزایش پاسخ انقباضی آئورت موش‌های صحرایی دیابتی به عامل غیراختصاصی کلرور پتاسیم و آگونست اختصاصی نورآدرنالین در مقایسه با آئورت موش‌های صحرایی سالم است. در این رابطه، اضافه شدن کلرور پتاسیم به صورت وابسته به غلظت با ایجاد یک حالت از دپلاریزاسیون نسبی به دلیل کاهش تمایل پتاسیم برای خروج از سلول عضلانی صاف موجب فعال شدن پیش‌رونده کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در غشاء سلول‌های عضلانی صاف می‌شود که این امر موجب تجمع فزاینده یون کلسیم در محیط داخل سلول و انقباض پیش‌رونده بافت عضلانی صاف می‌شود تا در نهایت به حداکثر پاسخ انقباضی برسیم. به صورت روتین، پاسخ انقباضی به عامل غیراختصاصی کلرور

پتاسیم برای پی بردن به تمامیت بافت و سالم بودن آن استفاده می‌شود که این موضوع در بررسی‌های قبلی گزارش شده است. علاوه بر این، در این مطالعه برای القاء پاسخ انقباضی در بافت عضله صاف آئورت سینه‌ای استفاده شد. در این خصوص، با اضافه شدن نورآدرنالین به محیط، این ماده به گیرنده‌های آلفا ۱ موجود در غشا متصل شده و از سیستم سیگنالینگ متصل به پروتئین‌های G موجب فعال شدن فسفولپاز C و افزایش کلسیم داخل سلول شده و به این ترتیب پاسخ انقباضی سلول مشاهده می‌شود. با توجه به استفاده از یک سیستم سیگنالینگ آبخاری در مورد نورآدرنالین، این ماده در بافت عضلانی صاف یک پاسخ انقباضی قوی‌تر، درازمدت‌تر و پایدارتر ایجاد می‌کند (۱۰) که این در بررسی حاضر نیز به دست آمد.

در بررسی حاضر، مصرف درازمدت کنگر فرنگی موجب کاهش پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای به نورآدرنالین شد. در این رابطه، چندین مطالعه آزمایشگاهی نشان می‌دهد، ترکیبات پلی‌فنولیک موجود در گیاهان دارویی مانند کنگر فرنگی موجب کاهش اکسیداسیون LDL و کاهش تجمع پلاکتی و متعاقب آن پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی می‌شوند (۶). در ضمن، تجویز عصاره خام و بخش ارگانیک کنگر فرنگی که درصد بالایی از فلاونوئیدهای دارای خاصیت محافظت‌کننده را دارد، موجب افزایش بیان ژن نیتریک اکساید سنتاز در سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسان می‌شود (۸) که این خود می‌تواند کاهش پاسخ انقباضی به دنبال اضافه کردن نورآدرنالین را در بررسی حاضر توجیه کند. بخش دیگر از اثر سودمند این گیاه را در بررسی حاضر می‌توان به اثرات ضددیابتی آن نسبت داد. در این رابطه، در مطالعاتی که احمدی و همکاران انجام دادند، تأثیر عصاره کنگر فرنگی بر میزان گلوکز، لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرمی و پیشگیری از بروز دیابت نوع یک بررسی شد. هر چند در این بررسی‌ها برخلاف مطالعه ما از آلوکسان برای دیابتی کردن موش‌ها استفاده شد اما نتایج به دست آمده، کاهش

سلول‌های بتا می‌شوند و به این ترتیب می‌توانند موجب اصلاح قند و سطح برخی چربی‌های خون شوند (۱۸).

در خصوص محدودیت‌های بررسی حاضر، در این تحقیق گیاه به فرم خوراکی با دسترسی آزاد و نامحدود بدون مد نظر قرار دادن میزان مصرف هر موش در اختیار گروه‌های کنترل و دیابتی قرار گرفت. در طراحی این تحقیق، هدف این نبوده است که همه حیوانات به یک میزان از غذای حاوی گیاه مصرف کنند و مقدار مصرف غذا در این مدلینگ به عوامل مختلف از جمله میزان تمایل و اشتیاق حیوان برای مصرف غذای خاص حاوی گیاه بستگی دارد که این در مقیاس جمعیتی آن به معنی است که در جامعه انسانی اگر یک رژیم غذایی حاوی یک گیاه خاص بیشتر استفاده شود (که در اینجا مقدار مصرف به عوامل فیزیولوژیک متعدد بستگی دارد) احتمال بروز عوارض ناشی از یک بیماری مانند دیابت قندی می‌تواند کمتر شود، بنابراین تفاوت در میزان مصرف می‌تواند بخشی از نتایج به دست آمده و میزان پراکنش مشاهده شده در مورد نتایج این بررسی را نیز توجیه کند.

به طور خلاصه، تجویز خوراکی کنگرفرنگی می‌تواند از کاهش وزن حیوان‌های مبتلا به دیابت جلوگیری کند، دارای اثر هیپوگلیسمیک است و در کاهش دادن پاسخ انقباضی سیستم عروقی و به احتمال در جلوگیری از بروز هیپرتانسیون متعاقب صحرایی دیابتی مؤثر است.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر حاصل طرح‌نامه دانشجویی مصوب دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد (تهران) در سال ۱۳۸۷ است. نویسندگان مقاله مراتب تشکر وافر خود را از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد و سرکار خانم مریم شرایلی کارشناس گروه پاتولوژی در کمک به انجام آزمایش‌ها اعلام می‌دارند.

معنادار میزان گلوکز، کلسترول تام، تری‌گلیسرید، VLDL و LDL را در گروه تحت تیمار هم زمان عصاره و آلکوسان منوهیدرات نسبت به گروه دیابتی شده نشان داد (۱۴، ۵). در ضمن، نتایج بررسی‌های قبلی نشان می‌دهد، گیاهان دارویی مانند کنگرفرنگی قادر به اعمال اثرات گشادکنندگی عروقی در حضور استیل‌کولین و کاهش‌دهندگی پاسخ انقباضی به عوامل تنگ‌کننده عروقی هستند که این از طریق تغییرات سنتز و آزادسازی پروستاگلاندین‌های مؤثر بر عروق و ماده گشادکننده نیتریک اکسید به انجام می‌رسد (۱۵) که به احتمال بخشی از اثرات سودمند عروقی این گیاه را در مطالعه حاضر می‌توان به آن نسبت داد.

در این بررسی، تفاوت معنادار از نظر PD2 که معرف حساسیت بافت آئورت به عوامل منقبض‌کننده شامل کلرور پتاسیم و نورآدرنالین است، بین گروه‌ها مشاهده نشد. نتایج مشابه نیز در برخی گزارش‌های دیگر دیده می‌شود که از نظر حداکثر پاسخ (Emax) بین گروه‌ها تفاوت معنادار وجود دارد اما از نظر حساسیت بافتی تفاوت معنادار وجود ندارد (۱۷-۱۶). در این خصوص، مشخص شده است که در حالت دیابت قندی در موش صحرایی برای ایجاد تغییرات در میزان حساسیت آئورت به مدت زمان‌های طولانی‌تر (حداقل ۲ ماه) نیاز است، بنابراین بخشی از عدم مشاهده تفاوت معنادار بین گروه‌ها از نظر PD2 را در تحقیق حاضر می‌توان به مدت زمان انجام کار در بررسی حاضر (۶ هفته) نسبت داد.

در این مطالعه، تجویز کنگرفرنگی هم چنین موجب کاهش قند خون و اعمال یک اثر هیپوگلیسمیک شد. در این خصوص، بخشی از اثر سودمند این گیاه را در مورد قند خون می‌توان به محتوای بالای آن از ترکیبات آنتی‌اکسیدانت نسبت داد. وجود ترکیبات فنلی مانند اسید کافئیک و فلاونوئیدها در برگ این گیاه تأیید شده است. این ترکیبات با اعمال اثر حفاظتی، موجب افزایش جذب گلوکز در بافت‌های محیطی (دارا بودن فعالیت شبه‌انسولینی)، کاهش جذب روده‌ای گلوکز با داشتن اثر مهار بر آنزیم‌های گوارشی و ترمیم و بازسازی

منابع

- 1- Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes Mellitus: Complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 2006; 12: RA130-47.
- 2- Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: An overview. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 635-9.
- 3- Shapiro K, Gong WC. Natural Products Used For Diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 217-226.
- 4- Zargari A. Medicinal Plants. Tehran University Press, 1993, Vol. 2, 125-127.
- 5- Ahmadi Mahmoudabadi N, Madani H, Mahzooni P, Vahdati A. Preventive effect of *Cynara scolymus* L. hydroalcoholic extract in type 1 diabetes in male adult rats. *Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 2007; 6: 37-44.
- 6- Juzyszyn Z, Czerny B, Pawlik A, and Drozdziak M. Effect of artichoke extract (*Cynara scolymus* L.) on palmitic-1-14C acid oxidation in rats. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 589-94.
- 7- Wang M, Simon JE, Aviles IF, He K, Zheng QY, Tadmor Y. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus* L.). *J Agric Food Chem* 2003; 51: 601-8.
- 8- Li H, Xia N, Brausch I, Yao Y, and Förstermann U. Flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) up-regulate endothelial-type nitric-oxide synthase gene expression in human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 926-32.
- 9- Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, Roscini AR, Trinca F, Gemelli F, Vaudo G, Mannarino E. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. *Life Sci* 2004; 76: 775-82.
- 10- Abebe W, Harris K.H, Macleod K.M. Enhanced Contractile responses of arteries from diabetic rats to α -adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. *J Cardiovascul Pharmacol* 1990; 16: 239-248.
- 11- Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice. *Acta Diabetol Lat* 1989; 26: 51-5.
- 12- Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Chronic administration of genistein improves aortic reactivity of streptozotocin-diabetic rats: mode of action. *Vascul Pharmacol* 2008; 49: 1-5.
- 13- Wolffe SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 339-352.
- 14- Ahmadi Mahmoudabadi N, Madani H, Mahzooni P. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of *Cynara scolymus* L. hydroalcoholic extract in alloxan-induced diabetes in comparison with glibenclamide. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants* 2008; 24: 148-161.
- 15- Grande S, Bogani P, de Saizieu A, Schueler G, Galli C, Visioli F. Vasomodulating potential of mediterranean wild plant extracts. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 5021-6.
- 16- Majithiya JB, Balaraman R. Time-dependent changes in antioxidant enzymes and vascular reactivity of aorta in streptozotocin-induced diabetic rats treated with curcumin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005; 46: 697-705.
- 17- Ozyazgan S, Unlucerci Y, Bekpinar S, Akkan AG. Impaired relaxation in aorta from streptozotocin-diabetic rats: effect of aminoguanidine (AMNG) treatment. *Int J Exp Diabetes Res*. 2000; 1: 145-53.
- 18- Schütz K, Kammerer D, Carle R, Schieber A. Identification and quantification of caffeoylquinic acids and flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads, juice, and pomace by HPLC-DAD-ESI/MS(n). *J Agric Food Chem* 2004; 52: 4090-6.

Daneshvar
Medicine

The effect of oral feeding of *Cynara scolymus* L. on thoracic aorta contractile response in diabetic rats

Jamshid Narenjkar¹, Mehrdad Roghani^{2*}, Reza Sedaghat³, Mohammad Tahami⁴

1- Associate Professor - Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

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

3- Assistant Professor - Department of Anatomical Sciences and Pathology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

4- School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

E-mail: mehjour@yahoo.com

Background and Objective: Considering the higher incidence of atherosclerosis and cardiovascular disorders in diabetes mellitus, this study was conducted to evaluate the beneficial effect of oral 6-week administration of *Cynara scolymus* L. (CS) on contractile reactivity of isolated thoracic aorta.

Materials and Methods: Wistar rats were divided into control, CS-treated control, diabetic, and CS-treated diabetic groups. For induction of diabetes, streptozotcin (STZ) was intraperitoneally administered (60 mg/Kg). Meanwhile, CS-treated groups received CS mixed with standard pelleted food at a weight ratio of 6.25% for 6 weeks. After 6 weeks, contractile reactivity of thoracic aortic rings to KCl and noradrenaline was determined using isolated tissue setup.

Results: Although CS-treated diabetic group did not show a significant reduction in KCl-induced contractile response as compared to diabetic group, but NA-induced response was significantly lower in treated-diabetic group ($P < 0.05$) as compared to diabetic group. Meanwhile, there was no significant difference between control and CS-treated control groups regarding contractile reactivity.

Conclusion: Oral administration of CS for 6 weeks could improve hyperglycemia and also attenuate the contractile responsiveness of the vascular system and this may prevent the development of hypertension in diabetic rats.

Key words: *Cynara scolymus* L., Aorta, Diabetes mellitus, Contractile response

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
Seventeenth Year,
No.87
June, July 2010*

Received: 25/1/2010

Last revised: 25/6/2010

Accepted: 13/7/2010