Original Article

The role of nitric oxide and opioid receptors in antispasmodic activity of *Petroselinum crispum* (parsley) seed extract on rat ileum

Savary F[1*], Moazedi AA[1], Gharibnaseri MK[2], Zadkarami MR[3]

1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I. R. Iran.
2- Physiology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I. R. Iran.
3- Department of Statistics, Faculty of Mathematic, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I. R. Iran.

Received December 3, 2013; Accepted October 29, 2014

Abstract:

Background: Parsley seed inhibits rat ileum contraction. In the rat intestine, Nitric oxide (NO) has been suggested to participate in nonadrenergic noncholinergic (NANC) relaxation of longitudinal smooth muscle. In addition, endogenous opioid peptides and opiate drugs affect a variety of gastrointestinal (GI) functions, including motility. Studies have shown that opioids inhibit electrically induced smooth muscle contractions. The aim of present study was to investigate the involvement of opioid receptors and NO in antispasmodic activity of parsley seed hydroalcoholic extract.

Materials and Methods: In this study, 28 rats were randomly divided into 4 equal groups: 1) the effect of different concentrations of extract on KCl-induced contraction, 2) the effect of L-NAME on extract function, 3) the effect of naloxone on extract function, 4) the long-term effect of KCl. A piece of terminal portion of male rat ileum (2 cm) was dissected out and mounted in an organ bath containing air bubbled Tyrode solution (37 ^{o}C, pH=7.4) with 1 g initial tension and ileal contractions induced by KCl was recorded by an isotonic transducer. Antispasmodic activity of extract after tissue incubation was evaluated using N^{ω}-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) and naloxone.

Results: The spasmolytic effect of the cumulative concentrations of the extract (0.1-0.8 mg/ml) was not reduced sensibly after tissue incubation with L-NAME (100 μM, 30 min) as a nitric oxide synthase inhibitor and naloxone (1μM, 30 min) as a non-selective opioid receptor antagonist.

Conclusion: Although Parsley seed extract inhibit rat ileum contraction, it seems that NO and opioid receptors are not involved in this activity.

Keywords: Parsley, Nitric oxide, Opioid receptors, Ileum, Antispasmodic

*** Corresponding Author.**
Email: Feryal.savary@yahoo.com
Tel: 0098 916 610 1504
Fax: 0098 611 333 1045

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2015; Vol. 18, No 6, Pages 531-538

Please cite this article as: Savary F, Moazedi AA, Gharibnaseri MK, Zadkarami MR. The role of nitric oxide and opioid receptors in antispasmodic activity of *Petroselinum crispum* (parsley) seed extract on rat ileum. ***Feyz*** 2015; 18(6): 531-8.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-14]

نقش نیتریک اکساید و گیرنده‌های اوپیوئیدی در فعالیت ضد اسپاسمی عصاره بذر جعفری در ایلئوم موش صحرایی

فریال سواری [1*]، احمدعلی معاضدی [2]، محمد کاظم غریب ناصری [3]، محمدرضا زادکرمی [4]

خلاصه:

سابقه و هدف: بذر گیاه جعفری انقباض ایلئوم موش صحرایی را مهار می‌کند. به‌نظر می‌رسد که در روده موش صحرایی، نیتریک اکساید (NO) در شل‌شدگی غیرکولینرژیک-غیرآدرنرژیک عضله حلقوی دخیل باشد. هم‌چنین، پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زا و آگونیست‌های اوپیوئیدی (اوپیات) بسیاری از اعمال گوارشی از جمله حرکت را متأثر می‌سازند. به‌علاوه، مطالعات نشان داده‌اند که اوپیوئیدها، انقباضات عضله صاف ناشی از تحریک الکتریکی را مهار می‌کنند. هدف از این تحقیق، بررسی دخالت گیرنده‌های اوپیوئیدی و نیتریک اکساید در فعالیت ضد اسپاسمی عصاره آبی الکلی بذر جعفری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه بافت ایزوله، ۲۸ سر موش صحرایی به‌طور تصادفی در ۴ گروه وارد شدند: ۱) اثر غلظت‌های مختلف عصاره بر انقباض ناشی از KCl؛ ۲) اثر L-NAME بر عملکرد عصاره؛ ۳) اثر نالوکسون بر عملکرد عصاره؛ و ۴) اثر طولانی مدت حضور KCl. یک قطعه (۲ cm) از بخش انتهایی ایلئوم موش صحرایی جدا شده و در حمام بافت حاوی محلول تیرود اکسیژنه (۳۷°C) و تحت کشش ۱ گرم قرار گرفت. انقباضات ایلئومی القاء شده با کلرید پتاسیم به کمک دستگاه مبدل ایزوتونیک ثبت گردید. فعالیت ضد انقباضی عصاره پس از انکوبه کردن بافت با L-NAME و نالوکسون بررسی شد.

نتایج: اثر ضد اسپاسمی غلظت‌های مختلف عصاره (۰/۱-۰/۸ mg/ml) پس از قرار دادن بافت در معرض L-NAME (۱۰۰μM، ۳۰ دقیقه) به‌عنوان مهارگر نیتریک اکساید سنتاز و نالوکسان (۱μM، ۳۰ دقیقه) به‌عنوان آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های اوپیوئیدی کاهش محسوسی نیافت.

نتیجه‌گیری: عصاره بذر جعفری انقباض ایلئوم موش صحرایی را مهار کرده و به‌نظر می‌رسد نیتریک اکساید و گیرنده‌های اوپیوئیدی در این فعالیت دخالتی نداشته باشند.

واژگان کلیدی: جعفری، نیتریک اکساید، گیرنده‌های اوپیوئیدی، ایلئوم، ضد انقباض

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۳، صفحات ۵۳۸-۵۳۱

مقدمه

اختلالاتی چون اسهال مشکل عمده‌ای در کشورهای جهان سوم بوده و مسئول مرگ سالیانه میلیون‌ها نفر است. به همین جهت، سازمان‌های بین المللی از جمله سازمان جهانی بهداشت مشوق تحقیقاتی است که در ارتباط با درمان و پیشگیری از چنین بیماری-هایی با بهره‌گیری از روش‌های طب سنتی هستند [۱]. حدود ۸۰ درصد از جمعیت جهان متکی بر استفاده از درمان سنتی هستند که غالبا بر پایه ترکیبات گیاهی است [۲]. داروهای گیاهی در سال‌های اخیر به‌خاطر اثربخشی و نیز هزینه مناسب آنها اهمیت یافته‌اند [۳،۲].

بعضی از گیاهان دارویی مانند جعفری برای درمان اختلالات روده-ای در ایران به‌کار می‌روند [۴]. جعفری با نام علمی *Petroselinum crispum* گیاه دو ساله متعلق به خانواده چتریان است که در صنایع غذایی، دارویی، عطر و آرایشی استفاده می‌شود [۴-۲]. از جمله اجزای سازنده گیاه جعفری می‌توان به فلاونوئیدها، اسانس‌ها، کومارین‌ها و ویتامین C اشاره نمود [۴]. از خواص دارویی این گیاه می‌توان به اثرات ضد میکروبی، ضد کم‌خونی، ضد انعقاد خون، ضد چربی خون بالا، آنتی‌اکسیدانی، ملین و هم-چنین قاعدگی‌آور بودن آن اشاره نمود [۴،۲]. فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌باکتریال عصاره‌های الکلی و آبی برگ‌ها و ساقه‌های جعفری نیز گزارش شده‌اند [۴]. جعفری به‌عنوان یک عامل هیپوگلیسمیک در بیماری دیابت نیز استفاده می‌شود [۴،۳]. از دیگر آثار گیاه جعفری، اثر ضد اسپاسمی بر انقباضات عضله صاف است [۶-۲]. پیش از این، اثر مهاری عصاره بذر جعفری بر انقباض ایلئوم ناشی از کلرید پتاسیم به اثبات رسیده است [۴]. هم‌چنین، گزارش شده است که اثر شل‌کنندگی عصاره جعفری بر ایلئوم موش صحرایی، بدون دخالت گیرنده‌های آدرنرژیک انجام می‌گردد [۲]. با این وجود اطلاعات محدودی در رابطه با مکانیسم دخیل در عملکرد

[1] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

[2] استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

[3] استاد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

[4] دانشیار، گروه آمار، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه شهید چمران اهواز

* **نشانی نویسنده مسئول:**

اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز ، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۶ ۶۱۰۱۵۰۴ **دورنویس:** ۰۶۱۱ ۳۳۳۱۰۴۵

پست الکترونیک: Feryal.savary@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۹/۱۲ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۳/۸/۷

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-14]

ضد اسپاسمی جعفری بر انقباض ایلئوم در دسترس است. از طرف دیگر، نیتریک اکساید به‌عنوان یک نوروترانسمیتر غیرکولینرژیک غیرآدرنرژیک مهم، فعالیت انقباضی عضلات صاف را تنظیم کرده و فرآیند شل‌شدگی را در بسیاری از بافت‌ها به ظهور می‌رساند [۱۰-۷]. به‌نظر می‌رسد که در عضله حلقوی روده موش صحرایی، نیتریک اکساید در شل‌شدگی غیرکولینرژیک-غیرآدرنرژیک دخیل است [۱۲-۱۰]. پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زا و آگونیست‌های اوپیوئیدی نیز بسیاری از اعمال گوارشی از جمله حرکت، ترشح و نیز انتقال الکترولیت‌ها و مایعات را از طریق فعال‌سازی سه گروه عمده از گیرنده‌های اوپیوئیدی: دلتا، کاپا و مو تحت تأثیر قرار می‌دهند [۱۵-۱۳]. هر سه گروه گیرنده‌های اوپیوئیدی در بافت نورونی دستگاه عصبی انتریک موش صحرایی حضور دارند [۱۲]. به‌علاوه، اوپیوئیدها انقباضات عضله صاف ناشی از تحریک الکتریکی را مهار می‌کنند [۱۷،۱۶]. بنابراین هدف از این تحقیق، بررسی دخالت مکانیسم شل‌کنندگی نیتریک اکساید و گیرنده‌های اوپیوئیدی در عملکرد ضد اسپاسمی عصاره آبی الکلی بذر جعفری بر ایلئوم موش صحرایی است.

مواد و روش‌ها

روش تهیه عصاره

بذر گیاه جعفری از یک فروشگاه معتبر در شهر اهواز تهیه گردید. نمونه‌های بذر جعفری، بومی منطقه خوزستان بوده و شناسایی آن توسط متخصص گیاه شناسی (در دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز) تأیید گردید و به کمک آسیاب برقی به‌صورت پودر در آورده شد. به‌منظور آماده‌سازی عصاره (به‌روش خیساندن) ۱۰۰ گرم از پودر بذر گیاه با ۱۲۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۷۰ درصد در دمای اتاق به‌خوبی مخلوط و خیسانده شد. مخلوط حاصل روزانه در چند نوبت بهم زده می‌شد و پس از مدت ۷۲ ساعت با عبور از کاغذ صافی واتمن شماره ۱ داده شد و محلول حاصل، تغلیظ و خشک گردید. عصاره حاصل تا زمان انجام آزمایش در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری و هنگام مصرف در محلول تایرود حل شد [۵].

حیوانات آزمایشگاهی و جداسازی بافت ایلئوم

در این مطالعه موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با محدوده‌ی وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم تهیه شده از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز استفاده شدند. موش‌ها به ۴ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. در هر گروه، از هر موش یک نمونه بافت ایلئوم جداسازی گردید. حیوانات مورد آزمایش در اتاقی با دمای ۲۰-۲۴ درجه سانتی‌گراد و دوره ۱۲ ساعتی تاریکی-روشنایی نگهداری می‌شدند و در مدت نگهداری نیز دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. حیوانات ۲۴ ساعت قبل از آزمایش در قفس‌های ویژه با کف توری (به‌منظور جلوگیری از مدفوع خواری) از غذا محروم شدند، ولی دسترسی به آب داشتند. موش‌ها با وارد کردن ضربه به سر کشته شدند و پس از باز کردن شکم، یک قطعه (۲cm) از بخش انتهایی ایلئوم جدا شده و محتویات باقی مانده داخل آن با استفاده از محلول تایرود سرد اکسیژنه شده شستشو داده شد.

داروها و محلول

کلیه نمک‌های تهیه محلول تایرود از شرکت مرک آلمان، N^G-nitro-L-arginine Methyl Ester (L-NAME) به‌عنوان مهارگر آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (از شرکت سیگما آمریکا)، نالوکسان به‌عنوان آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های اوپیوئیدی (از شرکت تولید دارو) تهیه شدند. محلول کلرید پتاسیم که جهت ایجاد انقباض به‌کار رفت از حل کردن کلرید پتاسیم در محلول تایرود تهیه شد؛ به‌طوری‌که اضافه کردن ml ۰/۲ از آن به حمام بافت، غلظت mM ۶۰ کلرید پتاسیم را در حمام به‌وجود آورد. محلول تایرود با ترکیب (بر حسب میلی‌مول در لیتر) KCl (۲/۶۸)، NaCl (۱۳۶/۹)، $CaCl_2$ (۱/۸)، $MgCl_2$ (۱/۰۵)، NaH_2PO_4 (۰/۴۲)، $NaHCO_3$ (۱۱/۹) و glucose (۵/۵۵) در آب مقطر تهیه شد. عصاره نیز با غلظت mg/ml ۱۰ در تایرود تهیه گردید و بنابراین با اضافه کردن ml ۰/۱ از آن به حمام، غلظت نهایی mg/ml ۰/۱ در حمام بافت به‌وجود می‌آمد.

مراحل کار

بافت پس از آماده سازی، درون حمام بافت با حجم ml ۱۰ حاوی محلول تایرود (۳۷°C, pH=۷/۴) قرار گرفت و یک گرم کشش دائماً به بافت وارد می‌گردید. در تمام مدت آزمایش جریان دائم اکسیژن در حمام برقرار بود. طی یک ساعت دوره سازگاری بافت، محلول حمام هر ۱۵ دقیقه تعویض می‌شد. سپس، بافت ایلئوم با کلرید پتاسیم (mM ۶۰) دپلاریزه و منقبض گردید. انقباضات بافت با استفاده از دستگاه مبدل ایزوتونیک هاروارد (انگلستان) روی یک دستگاه اوسیلوگراف هاروارد با سرعت mm/sec ۰/۱ ثبت شد. در این تحقیق روی قطعات تهیه شده ایلئوم چهار پروتکل مختلف انجام گردید: ۱) بررسی تأثیر غلظت‌های تجمعی عصاره روی انقباض ناشی از کلریدپتاسیم؛ ۲) تأثیر انکوبه کردن بافت با L-NAME بر عملکرد عصاره؛ ۳)

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-14]

تأثیر انکوبه کردن بافت با نالوکسان بر عملکرد عصاره؛ و ۴) تغییرات انقباضی بافت طی حضور دراز مدت کلرید پتاسیم. در اولین بررسی پس از سازگاری یک ساعته بافت، و ایجاد انقباض به‌وسیله کلرید پتاسیم و رسیدن انقباض به حالت کفه، عصاره به حمام اضافه شد؛ به‌طوری‌که غلظت نهایی تجمعی آن در حمام ۰/۱ تا ۰/۸ mg/ml با فاصله‌های ۰/۱ mg/ml ایجاد شود. شرط اضافه کردن هر غلظت بعدی عصاره، رسیدن انقباض به کفه جدید بود. در بررسی بعدی، جهت مطالعه نقش نیتریک اکساید در عملکرد عصاره بذر جعفری، بافت ایلئوم مورد نظر پس از سازگاری ۱ ساعته، به‌مدت ۳۰ دقیقه در معرض L-NAME (۱۰۰µM) به‌عنوان مهارگر آنزیم نیتریک اکساید سنتاز قرار گرفت و در حضور L-NAME مشابه پروتکل قبلی بقیه مراحل انجام شد. در بخش بعدی مطالعه، جهت بررسی نقش گیرنده‌های اوپیوئیدی، بافت ایلئوم به‌مدت ۳۰ دقیقه در معرض نالوکسان (۱µM) قرار گرفت و در حضور آن بقیه مراحل آزمایش مشابه پروتکل قبلی اجراء گردید. در آخرین قسمت، قطعاتی از بافت ایلئوم توسط کلرید پتاسیم منقبض گردید و به‌مدت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه در همان حال باقی ماند و انقباض دائمی آن ثبت شد. درصد تغییرات نیروی انقباضی از سطح کفه انقباض ناشی از کلرید پتاسیم محاسبه شده و به‌صورت Mean±SEM ارائه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گردید. روش آماری ANOVA یک طرفه و تست تکمیلی LSD برای مقایسه چندین میانگین درون یک جامعه استفاده شد و P کوچکتر از ۰/۰۵ به‌عنوان تغییر معنی‌دار میانگین‌ها تلقی گردید.

نتایج

الف- تأثیر عصاره آبی الکلی بذر جعفری بر انقباض ایلئوم ناشی از کلرید پتاسیم

افزودن غلظت‌های عصاره به حمام بافت انقباض ایلئوم القاء شده با کلرید پتاسیم (۶۰ mm) را به‌صورت وابسته به غلظت کاهش داد ($P<$۰/۰۱، $P<$۰/۰۰۱، n=۷). نمونه ثبت حقیقی این اثر ضد انقباضی عصاره در شکل ۱-الف ارائه شده است. همان‌طوری‌که مشاهده می‌شود فقط غلظت ۰/۱ mg/ml قادر به کاهش معنی‌دار انقباض ناشی از کلرید پتاسیم در ایلئوم نبوده است. غلظت ۰/۲ mg/ml اختلاف معنی‌دار در سطح $P<$۰/۰۱ و غلظت‌های بیشتر نیز در سطح $P<$۰/۰۰۱ انقباض ایلئوم ناشی از کلرید پتاسیم را کاهش دادند. این نتایج نشان‌دهنده فعالیت ضد اسپاسمی عصاره آبی الکلی بذر جعفری می‌باشد.

ب- تأثیر مهار نیتریک اکساید سنتاز بر عملکرد ضد انقباضی عصاره

قرار دادن بافت به‌مدت ۲۰ دقیقه در معرض (۱۰۰µM) L-NAME [۱۲] تغییر معنی‌داری بر عملکرد ضد انقباضی غلظت-های تجمعی عصاره بذر جعفری در ایلئوم منقبض شده توسط کلرید پتاسیم (۶۰ mM) ایجاد نکرد. شکل شماره ۱-ب، یک نمونه ثبت حقیقی تأثیر حضور ماده مهارکننده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (L-NAME) بر عملکرد ضد انقباضی عصاره بذر گیاه جعفری در انقباض ایلئوم ناشی از کلرید پتاسیم را نشان می-دهد. نمودار شماره ۱- الف نیز نتایج آماری این مرحله از تحقیق را ارائه می‌نماید. همان‌طوری‌که در این نمودار مشاهده می‌شود، مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز نه تنها موجب حذف و یا کاهش اثر ضد انقباضی عصاره نگردید، بلکه ظاهراً موجب تقویت این اثر نیز گردیده است، ولی مقایسه آماری تفاوت معنی‌داری را بین حضور و عدم حضور L-NAME نشان نداد.

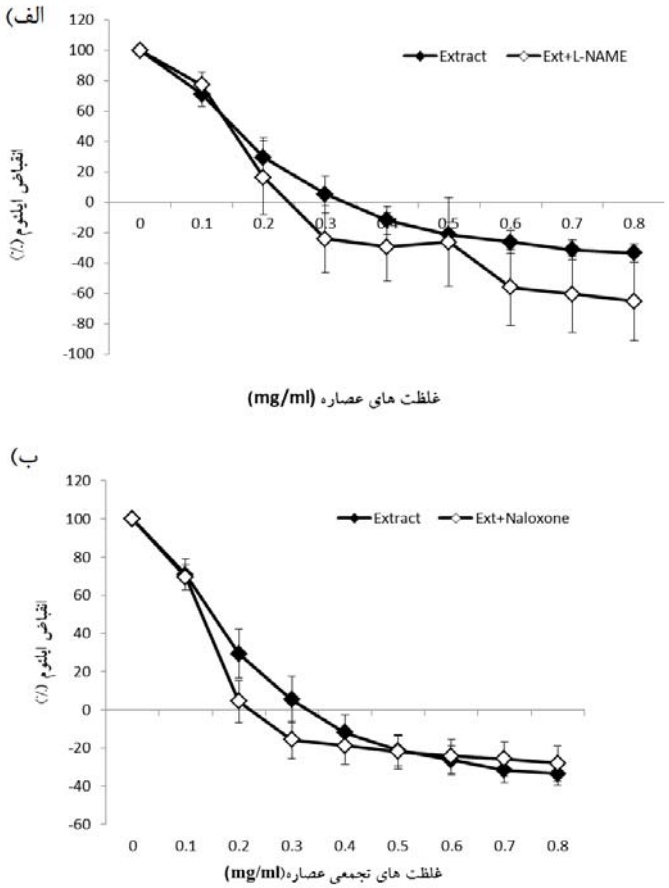
ج- تأثیر حضور آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی بر عملکرد ضد انقباضی عصاره

انکوبه نمودن بافت به‌مدت ۳۰ دقیقه با نالوکسان (۱µm) [۱۷] سبب تغییر در عملکرد ضد انقباضی عصاره نگردید. این عدم تأثیر در نمونه ثبت حقیقی از این مرحله از تحقیق نیز مشاهده می‌گردد (شکل شماره ۱-ج). هم‌چنین، نتایج آماری این مرحله در نمودار شماره ۱- ب ارائه شده‌اند. همان‌طوری‌که در این نمودار دیده می‌شود هیچ‌یک از غلظت‌های به‌کار رفته از عصاره تحت تأثیر نالوکسان قرار نگرفته است.

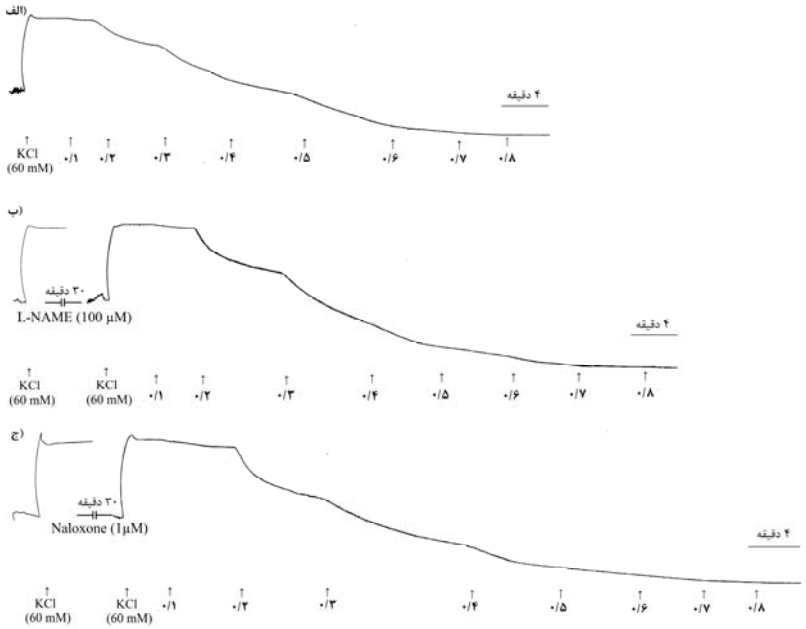
د- بررسی انقباض ایلئوم ناشی از حضور درازمدت کلرید پتاسیم

به‌منظور بررسی بروز خستگی ناشی از انقباض دراز-مدت کلرید پتاسیم، غلظت ۶۰ mm در حمام بافت ایجاد شد و بافت در همان شرایط انقباضی باقی گذاشته شد. شکل شماره ۲ نشان می‌دهد که در حضور مستمر کلرید پتاسیم انقباض ایلئوم ناشی از آن در مدت ۴۵ دقیقه بدون تغییر باقی مانده است که نمایانگر عدم بروز خستگی ناشی از انقباض درازمدت می‌باشد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-14]

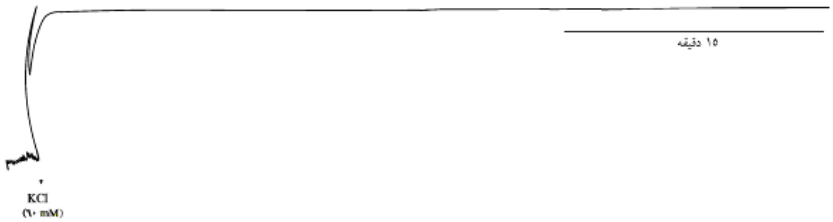


نمودار شماره ۱- مقایسه عملکرد ضد انقباضی غلظت‌های تجمعی عصاره بذر جعفری بر انقباض ایلئوم ناشی از کلرید پتاسیم (۶۰ mM) در غیاب (n=۷) و در حضور (الف) L-NAME (۲۰ دقیقه، ۱۰۰ µM، n=۷) و (ب) نالوکسان (۳۰ دقیقه، ۱ µM، n=۷)



شکل شماره ۱- نمونه ثبت حقیقی از تأثیر غلظت‌های تجمعی عصاره بذر جعفری (mg/ml) بر انقباض ناشی از کلرید پتاسیم (۶۰ mM) در ایلئوم موش صحرایی (الف)، تأثیر ضد انقباضی غلظت‌های تجمعی عصاره بذر جعفری بر انقباض ناشی از کلرید پتاسیم در حضور L-NAME (ب)، در حضور نالوکسون (ج)

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-14]



شکل شماره ۲- نمونه ثبت حقیقی از تأثیر حضور درازمدت کلرید پتاسیم (۶۰ mM) بر انقباض ایلئوم

بحث

پیش از این مشخص شده بود که عصاره بذر جعفری سبب کاهش انقباض ایلئوم ناشی از کلرید پتاسیم می‌گردد [۱۸،۱]. یافته‌های مطالعه نشان داد که غلظت‌های افزاینده به‌کار رفته به‌تدریج انقباض ناشی از کلرید پتاسیم را از بین برده و سپس در غلظت‌های بیشتر سبب از بین رفتن کشش پایه یک گرمی اعمال شده به بافت نیز گردیده است. لذا، می‌توان نتیجه گرفت که در بخش عملکرد ضد انقباضی احتمالا عصاره سبب مسدود شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ گردیده و ادامه افزایش غلظت‌ها، عصاره موجب شل‌شدن بافت نیز از سطح تون پایه گردیده است. باتوجه به اینکه منحنی ثبت شده از سطح پایه نیز به سطوح پایین‌تر تجاوز نمود به‌نظر می‌رسد که عصاره توانسته است علاوه بر از بین بردن انقباض القاء شده با KCl، بر تون پایه بافت نیز اثر شل‌کنندگی اعمال کند؛ به‌طوری‌که مشاهدات آزمایشگاهی نشان داد افزایش طولی که به‌طور ظاهری پس از افزودن غلظت‌های عصاره در بافت ایزوله حاصل شد بیش از طول اولیه قطعه ایلئومی (۲cm) در حالت استراحت بود. در طی تحقیق حاضر L-NAME و نالوکسان کاهش معنی‌داری در عملکرد مهاری عصاره بر انقباض ناشی از کلرید پتاسیم ایجاد نکرد. کلرید پتاسیم از شناخته‌شده‌ترین عوامل انقباضی عضله صاف لوله گوارش است که بدون استفاده از گیرنده موجب دپولاریزه شدن سلول‌های عضلانی صاف و فعال شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌گردد [۵]. اثر قوی مشاهده شده از عصاره بر انقباض ناشی از کلرید پتاسیم احتمالا می‌تواند مؤید وجود ماده و یا موادی در عصاره باشد که سبب انسداد کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌گردد؛ زیرا پیشنهاد شده است موادی که بتوانند انقباض ناشی از کلرید پتاسیم را در عضله صاف مهار کنند، مسدود کننده کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ هستند [۵]. جهت شناسایی مکانیسم‌های درگیر در عملکرد ضد انقباضی عصاره بذر جعفری، دخالت برخی از میانجی‌ها که در تنظیم حرکت روده عمل شناخته شده دارند، مورد بررسی قرار گرفت. پیش از این میرزایی و همکاران ثابت کردند که گیرنده‌های آلفا و بتاآدرنرژیک در فعالیت ضد اسپاسمی عصاره بذر جعفری دخالتی ندارند [۲]. نورون‌های انتریک محتوی چندین نوروترانسمیتر و ماده نورومدولاتور هستند [۱۹]. نیتریک اکساید (NO) به‌عنوان یکی از نوروترانسمیترهای مهاری غیرآدرنرژیک غیرکولینرژیک (NANC) مهم، فعالیت انقباضی عضلات صاف را تنظیم کرده [۱۰-۷] و در بسیاری از بافت‌ها از جمله فاندوس معده خوکچه هندی و ایلئوم موش صحرایی سبب شل شدن این بافت‌ها می‌گردد [۹،۷]. نیتریک اکساید از اسید آمینه ال-آرژینین به‌وسیله آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) ساخته می‌شود. نیتریک اکساید با فعال‌سازی گوانیلات سیکلاز محلول موجب افزایش سطوح درون سلولی پیامبر ثانوی گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) شده که واسطه پاسخ‌های شل‌کنندگی است [۲۱،۲۰]. شواهدی مبنی بر نقش نیتریک اکساید در مهار حرکت عضله صاف دستگاه گوارش پستانداران وجود داشته و گفته می‌شود که NO واسطه رهاسازی نوروترانسمیترهای مختلف در بسیاری از بافت‌ها است [۹]. گزارش شده است که اثرات مهاری نیتریک اکساید می‌تواند ناشی از بازشدن کانال‌های K^+ و یا بسته شدن کانال‌های کلری وابسته به Ca^{2+} باشد [۲۲]؛ به‌هرحال گزارش‌های متناقضی از اثرات نیتریک اکساید بر عضله صاف طولی دستگاه گوارش وجود دارد. در تحقیق حاضر با به‌کارگیری L-NAME جهت مهار آنزیم سازنده‌ی نیتریک اکساید و جلوگیری از تشکیل این نوروترانسمیتر، تغییر بارزی در اثر شل‌کنندگی عصاره مشاهده نشد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد که نیتریک اکساید نقشی در فعالیت ضد اسپاسمی عصاره آبی الکلی بذر گیاه جعفری نداشته باشد. این نتیجه با نتایج مطالعات انجام شده مبنی بر عدم دخالت NO در عملکرد شل‌کنندگی دو گیاه شوید [۲۳] و رزماری [۱] مطابقت دارد. با این وجود، Fujiwara و همکارانش نشان دادند که اگرچه مواد تولید کننده NO موجب تجمع cGMP در سلول‌های عضلانی مثانه موش می‌گردند، ولی سبب بروز شل‌شدگی در این بافت نمی‌شوند. از طرف دیگر، ممکن است نیتریک اکساید نقش یک نورومدولاتور تحریکی را ایفا نماید [۲۴]. نشان داده شده است که نیتریک اکساید انتقال عصبی-عضلانی تحریکی در بافت‌های تحریک شده با محرک الکتریکی را تقویت می‌کند [۲۵].

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-14]

بافت‌های گوارشی نقش مهمی در تعیین خواص دارویی پپتیدهای اوپیوئیدی ایفا می‌کنند [۱۹]. داروهای اوپیوئیدی انتقال معده‌ای روده‌ای را که بسته به وضعیت بالینی می‌تواند مفید یا زیان‌آور باشد، به‌شدت مهار می‌کنند. انتقال بیوشیمیایی این اثرات ناشی از اتصال مولکولی دارو به گیرنده‌های اوپیوئیدی موجود در دیواره لوله گوارش است [۱۶]. سه گروه از گیرنده‌های اوپیوئیدی شامل مو، دلتا و کاپا، به‌عنوان مسئول اعمال اثرات گوارشی اوپیوئیدی در مطالعه گونه‌های مختلف حیوانی اثبات شده‌اند [۱۶،۱۲-۱۴]. هر سه گروه این گیرنده‌ها در بافت نورونی دستگاه عصبی انتریک موش صحرایی حضور دارند [۱۲]. فعال‌سازی دو گیرنده مو و دلتا منجر به ممانعت از انتقال معده‌ای روده‌ای در موش صحرایی می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند که این گیرنده‌ها واسطه مهار انقباضات عصبی عضله صاف القاء شده با تحریک الکتریکی در ایلئوم موش صحرایی است. هم‌چنین، گیرنده‌های مو به‌عنوان واسطه اثرات ضد ترشحی عمل می‌نکند [۱۶]. آگونیست‌های گیرنده اوپیوئیدی مو مانند مورفین و اندومورفین‌ها به‌طور مشخص فعالیت حرکتی دستگاه گوارش را در گونه‌های مختلف و نیز انسان تحت تأثیر قرار می‌دهند [۱۵]. گیرنده اوپیوئیدی مو یک گیرنده جفت شونده به G پروتئین بوده که از نظر عملکردی با چندین مسیر از جمله مهار تشکیل cAMP، مهار جریان کلسیم، افزایش جریان پتاسیم و فعال‌سازی پروتئین فعال‌کننده فرآیند میتوژن پیوند خورده و اوپیوئیدها سبب فعال‌سازی این گیرنده می‌گردند. گیرنده‌های اوپیوئیدی مو توسط نورون‌های مرکزی و محیطی بیان شده و در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک از جمله تسکین درد و فعالیت حرکتی دستگاه گوارش درگیر می‌شوند [۲۶]. در روده گیرنده‌های اوپیوئیدی مو توسط نورون‌های میانتریک نوع I دوژیل که شامل نورون‌های حرکتی و نیز نورون‌های رابط است بیان می‌شود [۲۶،۱۴]. گیرنده‌های اوپیوئیدی مو با مهار رهاسازی ناشی از تحریک الکتریکی استیل‌کولین موجب مهار انقباض عضله می‌شوند. این گیرنده‌ها هم‌چنین در واسطه‌گری مهار اوپیوئیدی کمپلیانس مقاومت دیواره روده‌ای ظهور یافته که این امر احتمالا نتیجه مهار مستقیم نورون‌های حرکتی مهاری و نورون‌های رابط است [۲۶]. در تجربه حاضر نالوکسان به‌عنوان یک آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های اوپیوئیدی، فعالیت ضد اسپاسمی عصاره جعفری را کاهش نداد و لذا می‌توان نتیجه گرفت که گیرنده‌های اوپیوئیدی در عملکرد مهاری عصاره دخالت نداشته و عصاره به‌طور مستقیم سبب فعال شدن گیرنده‌های مذکور نمی‌شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان چنین استنباط نمود که در عملکرد ضدانقباضی عصاره آبی الکلی بذر جعفری گیرنده‌های اوپیوئیدی و نیز نیتریک اکساید دخالتی ندارند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت مالی دانشگاه شهید چمران اهواز و از همکاری آقای دکتر سید نژاد به‌خاطر شناسایی علمی گیاه جعفری صمیمانه تشکر می‌نمایند. این مقاله حاصل از کار پایان‌نامه دانشجویی می‌باشد. مراحل مختلف آزمایش در آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران و نیز مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه جندی شاپور انجام پذیرفته است.

References:

[1] Ventura-Martínez R, Rivero-Osorno O, Gómez C, González-Trujano ME. Spasmolytic activity of *Rosmarinus officinalis* L. involves calcium channels in the guinea pig ileum. ***J Ethnopharmacol*** 2011; 137(3): 1528-32.

[2] Mirzaie Damabi N, Moazedi AA, Seyyednejad SM. The role of α- and β- adrenergic receptors in the spasmolytic effects on rat ileum of *Petroselinum crispum* Latifolum (parsley). ***Asian Pac J Trop Med*** 2010; 866-70.

[3] Ozsoy-Sacan O, Yanardag R, Orak H, Ozgey Y, Yarat A, Tunali T. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) extract versus glibornuride on the liver of streptozocin-induced diabetic rats. ***J Ethnopharmacol*** 2006; 104(1-2): 175-81.

[4] Moazedi AA, Mirzaie DN, Seyyednejad SM, Zadkarami MR, Amirzargar A. Spasmolytic Effect of *Petroselinum crispum* (parsley) on rat's ileum at different calcium chloride concentrations. ***Pak J Biol Sci*** 2007; 10(22): 4036-42.

[5] Gharib Naseri MK, Najafi Ardakani Z, Etemad N. effect of Vitis Vinifera leaf extract on ileum mechanical activity in rat. ***J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*** 2004; 12(3): 35-41. [in Persian]

[6] Brankovic S, Kitic D, Radenkovic M, Ivetic V, Veljkovic S, Nesic M. Relaxtant activity of aqueous and ethanol extracts of Parsley (*Petroselinum crispum* (Nym. Ex. A.W. Hill, Apiaceae) on isolated ileum rat. ***J Med Pharmacol*** 2010; 63(7-8): 475-8.

[7] Kostrzewska A, Modzelewska B, Kleszczewski T, Batra S. Effect of nitric oxide on responses of the human uterine arteries to vasopressin. ***Vascul Pharmacol*** 2008; 48(1): 9-13.

[8] Kumano K, Fujimura M, Oshima S, Yamamoto H, Hayashi N, Nakamura T, et al. Effects of VIP

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-14]

and NO on the motor activity of vascularly perfused rat proximal colon. ***Peptides*** 2001; 22(1): 91-8.
[9] Sotirov E, Papasova M. Nitric oxide modulates release of noradrenaline in guinea-pig gastric fundus. ***Brain Res Bull*** 1999; 51(5): 401-05.
[10] Takeuchi T, Niioka S, Kishi M, Ishii T, Nishio H, Hata F, et al. Nonadrenergic, noncholinergic relaxation mediated by nitric oxide with concomitant change in Ca^{2+} level in rectal circular muscle of rats. ***Eur J Pharmacol*** 1998; 353(1): 67-74.
[11] Sotirov E, Papasova M, Santha E. Nitric oxide (NO) increases acetylcholine release from and inhibits smooth muscle contraction of guinea-pig gastric fundus. ***Brain Res Bull*** 1999; 49(4): 297-302.
[12] Moazedi AA, Dabir N, Gharib Naseri MK, Zadkarami MR. The role of NO and cGMP in antispasmodic activity of *Ruta chalepensis* leaf extract on rat ileum. ***Pak J Biol Sci*** 2010; 13(2): 83-7.
[13] Shahbazian A, Heinemann A, Schmidhammer H, Beubler E, Holzer-Petsche U and Holzer P. Involvement of μ- and κ-, but not δ-, opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea-pig intestine. ***Br J Pharmacol*** 2002; 135(3): 741-50.
[14] Sternini C. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies III. μ-opioid receptors in the enteric nervous system. ***Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*** 2001; 281(1): G8-15.
[15] Yu Y, Cui Y, Wang X, Lai LH, Wang CL, Fan YZ, et al. In vitro characterization of the effects of endomorphin 1 and 2, endogenous ligands for μ-opioid receptors on mouse colonic motility. ***Biochem Pharmacol*** 2007; 73(9): 1384-93.
[16] Gray AC, Coupar IM, White PJ. Comparison of opioid receptor distributions in the rat ileum. ***Life Sci*** 2006; 78(14): 1610-16.
[17] Moazedi AA, Dabir N, Gharib Naseri MK, Zad Karami MR. The role of opioid and α-adrenergic receptors in the ileal antispasmodic activity of *Ruta chalepensis* extract. ***J Biol Sci*** 2010; 10(8): 779-84.
[18] Mizhorkova Z, Batova M, Milusheva EA. Participation of endogenous nitric oxide in the effect of hypoxia in vitro on neuro-effector transmission in guinea-pig ileum. ***Brain Res Bull*** 2001; 55(4): 453-58.
[19] Marini P, Romanelli L, Valeri D, Cascio MG, Tucci P, Valeri P, et al. Biphasic regulation of the acute μ-withdrawal and CCK-8 contracture responses by the ORL-1 system in guinea pig ileum. ***Pharmacol Res*** 2012; 65(1): 100-10.
[20] Gabelt BT, Kaufman PL, Rasmussen CA. Effect of nitric oxide compounds on monkey ciliary muscle in vitro. ***Exp Eye Res*** 2011; 93(3): 321-27.
[21] Kaminski HJ, Andrade FH. Nitric oxide: biologic effects on muscle and role in muscle diseases. ***Neuromuscul Disord*** 2001; 11(6-7): 517-524.
[22] Zhang Y, Paterson WG. Nitric oxide contracts longitudinal smooth muscle of opossum oesophagus via excitation-contraction coupling. ***J Physiol*** 2001; 536(1): 133-40.
[23] Gharib Naseri MK, Haidari A. Antispasmodic effect of *Anethum graveolens* fruit extract on rat ileum. ***Int J Pharmacol*** 2007; 3(3): 260-4.
[24] Fujiwara M, Andersson K, Persson K. Nitric oxide-induced cGMP accumulation in the mouse bladder is not related to smooth muscle relaxation. ***Eur J Pharmacol*** 2000; 401(2): 241-50.
[25] Liu SH, Lin-Shian SY. Enhancement by nitric oxide of neurogenic contraction in the mouse urinary bladder. ***Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*** 1997; 356(6): 850-52.
[26] Minnis JG, patierno S, Kohlmeier SE, Brecha NC, Tonini M, Sternini C. Ligand-induced μ opioid receptor endocytosis and recycling in enteric neurons. ***J Neuroscience*** 2003; 119(1): 33-42.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-14]