

The role of β -adrenergic receptors in the antispasmodic effect of flavonoid from *Petroselinum crispum* (parsley) leaf on adult male rat ileum

Govahi A^{1*}, Moazedi AA¹, Seyyednejad SM¹, Poormehdi-Broojeni M²

1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, I. R. Iran.

2- Faculty of Veterinary, Shahid Chamran University, Ahvaz, I. R. Iran.

Received December 15, 2013; Accepted November 19, 2014

Abstract:

Background: *Petroselinum crispum* (parsley) has received much attention in recent researches for its flavonoid content. Former studies have shown that flavonoids can suppress the contraction of the ileum induced by KCl and acetylcholine. This study aimed to examine the role of the beta-adrenergic receptors in the antispasmodic effect of parsley leaf extract on smooth muscle contraction of rat ileum.

Materials and Methods: In this study, a 2-cm segment of terminal ileum from male Wistar rats was isolated and suspended in organ bath containing Tyrode's solution under a 1g tension and contractions were recorded by an isotonic transducer. Rats were divided into two groups of seven each. The spasmolytic effect of the cumulative concentration of the extract was investigated after tissue incubation with propranolol as a β -adrenergic antagonist.

Results: The extract of parsley leaves reduced the ileum contraction induced by KCl (60mM) in a dose dependent manner ($P<0.001$). Moreover, the antispasmodic effect of flavonoids in the extract at a concentration of 16 mg/ml was influenced and significantly decreased by propranolol.

Conclusion: Parsley leaf extract at higher concentrations has a relaxing effect on rat ileum and this effect is mediated via β -adrenergic receptors.

Keywords: Flavonoid, Ileum, Contraction, β -adrenergic receptors

* Corresponding Author.

Email: Azam.govahi@yahoo.com

Tel: 0098 916 672 4930

Fax: 0098 61 333 10453

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2015; Vol. 18, No 6, Pages 546-552

Please cite this article as: Govahi A, Moazedi AA, Seyyednejad SM, Poormehdi-Broojeni M. The role of β -adrenergic receptors in the antispasmodic effect of flavonoid from *Petroselinum crispum* (parsley) leaf on adult male rat ileum. *Feyz* 2015; 18(6): 546-52.

بررسی نقش گیرنده‌های بتا‌آدرنرژیک در اثر ضد اسپاسمی فلاونوئیدهای برگ گیاه جعفری بر انقباض ایلئوم موش صحرایی نر بالغ

اعظم گواهی^{*۱}، احمد علی معاضدی^۲، سید منصور سیدنژاد^۳، مهدی پورمهدی بروجنی^۴

خلاصه:

سابقه و هدف: گیاه جعفری به علت دارا بودن ترکیبات فلاونوئیدی مورد توجه زیاد محققان قرار گرفته است. مطالعات اولیه نشان داده است که برخی از فلاونوئیدها قادر به کاهش انقباض ایلئوم ایجاد شده توسط KCL، و استیل کولین می‌باشند. در این مطالعه تاثیر عصاره برگ گیاه جعفری بر انقباض عضلات صاف ایلئوم موش صحرایی و نقش گیرنده‌های بتا‌آدرنرژیک در این اثر، مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی یک قطعه از ایلئوم انتهایی موش صحرایی نژاد ویستار به طول ۲ سانتی‌متر جدا شده و در حمام بافت حاوی محلول تایرود و تحت کشش ۱ گرم قرار گرفت و انقباضات آن به کمک مبدل ایزوتونیک ثبت گردید. موش‌ها به ۲ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. پس از قراردادن بافت در معرض پروپرانولول ۱۰μM به‌عنوان بلوکر گیرنده‌های بتا، اثر ضد انقباضی غلظت‌های تجمعی عصاره بررسی شد.

نتایج: عصاره برگ گیاه جعفری انقباضات ایلئوم ایجاد شده توسط کلرید پتاسیم را به شکل وابسته به غلظت کاهش داد ($P < 0.001$). همچنین، اثر ضد انقباضی فلاونوئیدهای عصاره، به‌وسیله پروپرانولول در غلظت ۱۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تحت تاثیر قرار گرفت و به شکل معنی‌داری کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که عصاره برگ گیاه جعفری شل‌کننده ایلئوم موش صحرایی است و به‌نظر می‌رسد برای این عمل خود در غلظت‌های بالا، از طریق گیرنده‌های بتا عمل می‌کند.

واژگان کلیدی: فلاونوئید، ایلئوم، انقباض، گیرنده‌های بتا‌آدرنرژیک

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۳، صفحات ۵۴۶-۵۵۲

مقدمه

از جمله ترکیبات تشکیل دهنده برگ جعفری فلاونوئیدها هستند [۳]. اثرات فارماکولوژیک بسیاری از گیاهان دارویی به دلیل وجود ترکیبات فلاونوئیدی در آنها می‌باشد [۶]؛ چراکه فلاونوئیدها دارای محدوده وسیعی از عملکردهای فارماکولوژیکی هستند [۷]. میزان ورود فلاونوئیدها به بدن به‌طور قابل قبولی با کاهش میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عروق کرونر و شیوع آنفارکتوس میوکارد ارتباط دارد [۸]. نتایج حاصل از اثر غلظت‌های مختلف عصاره الکلی بذر جعفری بر انقباض ایلئوم ناشی از کلرید پتاسیم نشان داده است که عصاره به‌صورت وابسته به دوز انقباضات را مهار می‌کند [۳]. با توجه به اینکه از جمله ترکیباتی که در جعفری وجود دارد فلاونوئیدها هستند و چون اثر شل‌کنندگی برخی از فلاونوئیدها در مقالات متعدد گزارش شده است [۹]، لذا به‌نظر می‌رسد بخشی از این اثر مهاری، به‌دلیل حضور این ترکیبات در آن باشد. تون عضله صاف به‌وسیله تعادل بین عوامل ایجادکننده انقباض و عوامل ایجادکننده شل‌کنندگی صورت می‌پذیرد و جهت تعادل این فرایندها، مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی پیشنهاد شده است [۱۰]. گیرنده‌های آدرنرژیک عضو خانواده گیرنده‌های متصل شونده به G پروتئین‌ها هستند و تحریک گیرنده‌های بتا‌آدرنرژیک باعث شل‌شدگی عضله صاف می‌شود. در

بیماری‌های دستگاه گوارش از فراگیرترین بیماری‌هاست [۱] و تقریباً همه مردم با توجه به سن، نژاد و زمینه‌های اقتصادی اجتماعی در معرض ابتلا به مشکلات گوارشی هستند [۲]. استفاده از گیاهان دارویی در درمان بیماری‌های گوارشی در سرتاسر دنیا رایج می‌باشد [۱]. گیاه جعفری با نام علمی *Petroselinum crispum* بومی منطقه مدیترانه است و امروزه در سرتاسر دنیا کشت می‌شود [۳]. این گیاه در طب سنتی به‌عنوان دارویی جهت درمان بسیاری امراض و ناراحتی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴]. گزارشات متعددی نیز در ارتباط با اثرات این گیاه در درمان اختلالات روده و دستگاه گوارش وجود دارد [۵].

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

^۲ استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

^۳ دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز

^۴ استادیار، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

* نشانی نویسنده مسئول:

اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۶ ۶۷۲۴۹۳۰ دورنویس: ۰۶۱ ۳۳۳۱۰۴۵۳

پست الکترونیک: Azam.govahi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۹/۲۴ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۸/۲۸

اکسیژن نیز در حمام بافت برقرار بود. موش‌ها به ۲ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. در هر آزمایش از هر موش یک بافت ایلئوم جدا می‌شد. ترکیب محلول تایرود بر حسب میلی‌مول بر لیتر به قرار زیر بود: NaCl (۱۳۶/۹)، MgCl₂ (۱/۰۵)، KCl (۲/۶۸)، CaCl₂ (۱/۸)، NaH₂PO₄ (۰/۴۲)، NaHCO₃ (۱۱/۹)، glucose (۵/۵۵) و در آب مقطر تهیه می‌شد. کلیه نمک‌ها و گلوکز موجود در محلول تایرود از شرکت مرک آلمان و پروپرانولول از شرکت سیگمای امریکا تهیه شده بود. حلال عصاره و کلیه مواد در این قسمت از تحقیق محلول تایرود بود.

مراحل کار

پس از طی دوره سازگاری ۱ ساعته، با استفاده از کلرید پتاسیم ۶۰ میلی‌مولار بافت ایلئوم دپولاریزه و منقبض گردید تا از سالم بودن بافت و ایجاد پاسخ انقباضی مناسب اطمینان حاصل شود. ایلئوم موش صحرایی در محلول تایرود، دارای فعالیت انقباضی خودبه‌خودی نامنظم بود. کلرید پتاسیم یک انقباض تونیک پایداری ایجاد کرد که در طول دوره آزمایش حفظ شد [۱۳]. پس از رسیدن انقباض به حالت پایدار غلظت‌های تجمعی عصاره (۱، ۲، ۴، ۸، ۱۶ mg/ml) به حمام اضافه شد. هم‌چنین، به‌منظور بررسی احتمال تداخل عمل عصاره با سیستم آدرنژیک و بررسی نقش گیرنده‌های بتا آدرنژیک از پروپرانولول (آنتاگونیست گیرنده بتا) با غلظت ۱ μM استفاده شد [۱۴]. ابتدا اثر انقباض ایلئوم ناشی از کلرید پتاسیم ۶۰ mM به تنهایی ثبت شد و پس از شستشو و استراحت بافت، پروپرانولول با غلظت ۱ μM به حمام بافت اضافه شده و پس از ۳۰ دقیقه حضور پروپرانولول، کلرید پتاسیم با غلظت ۶۰ mM و سپس غلظت‌های تجمعی عصاره اضافه شد و تاثیر غلظت‌های تجمعی عصاره در غیاب و حضور پروپرانولول مقایسه شد.

روش آنالیز آماری

انقباضات ایزوتونیک با استفاده از دستگاه مبدل ایزوتونیک هاروارد بر روی یک دستگاه اوسیلوگراف هاروارد ثبت گردید. تغییرات نیروی انقباضی در هر مرحله به‌صورت Mean±SEM محاسبه شده و نتایج با استفاده از روش آماری آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری و تست تکمیلی LSD و با استفاده از نرم افزار SPSS بیان گردید. P کوچک‌تر از ۰/۰۵ به‌عنوان تغییر معنی‌دار میانگین‌ها تلقی گردید.

حقیقت این گیرنده‌ها به G_s متصل هستند و از آن طریق با آدنیلات سیکلاز ارتباط داشته که آن نیز پس از تولید یکسری پیامبرهای ثانویه، باعث شل‌شدگی عضله صاف می‌شود [۱۱]. به‌هرحال هنوز اطلاعاتی در ارتباط با مکانیسم‌های مورد استفاده عصاره فلاونو-ئیدهای برگ جعفری وجود ندارد و لذا در این تحقیق، احتمال استفاده عصاره از گیرنده‌های آدرنژیک برای اعمال اثر خود مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

استخراج فلاونوئیدهای برگ گیاه جعفری

نمونه‌های گیاهی مورد استفاده بومی منطقه خوزستان بوده و شناسایی آن توسط بخش گیاه شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران انجام گرفت. دو گرم پودر برگ خشک شده گیاه در یک شیشه درپوش‌دار با ۱۰۰ میلی‌لیتر اتانل ۷۰ درصد در دمای اتاق در شیکر قرار داده شد. پس از ۲۴ ساعت با استفاده از قیف بوخنر محلول مورد نظر فیلتر گردید. تقریباً دو سوم حجم محلول حاصل به‌نحوی که بیشتر الکل حذف شده باشد، تبخیر شد. عصاره آبی باقیمانده از وجود آلودگی‌هایی با قطبیت کم نظیر چربی‌ها، ترین‌ها، و کلروفیل به کمک اتر نفت در یک قیف جداکننده (دکانتور) پاک شد. این عمل چندین بار انجام گرفت. فاز آبی استخراج شده حاوی حجم عمده‌ای از فلاونوئیدها بود که تا حد خشکی تبخیر گردید [۱۲].

حیوانات و آماده سازی ایلئوم

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵±۲۲۵ گرم که در دمای ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد، دوره ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص جوندگان نگهداری می‌شدند استفاده شد. این حیوانات از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه جندی شاپور اهواز تهیه شد. حیوان ۲۴ ساعت قبل از شروع آزمایش بدون غذا نگهداری شد؛ به‌گونه‌ای که فقط به آب دسترسی داشت. سپس، در موقع آزمایش با جابه‌جایی مهره‌های گردنی کشته شده و قطعاتی از ایلئوم به طول ۲ سانتی‌متر جدا گردیده و در کف پتری حاوی محلول تایرود اکسیژنه قرار داده شد. سپس، یک قطعه ۲ سانتی‌متری از ایلئوم (از هر موش یک نمونه)، در حمام بافت با حجم ۱۰ میلی‌لیتر (محتوی محلول تایرود در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH=۷/۴) قرار گرفت. بافت تحت یک دوره سازگاری ۶۰ دقیقه‌ای به‌گونه‌ای که هر ۱۵ دقیقه محلول حمام عوض می‌شد، قرار گرفت. جریان دائم

نقش گیرنده‌های β -آدرنژیک در اثر ضد اسپاسمی جعفری، ...

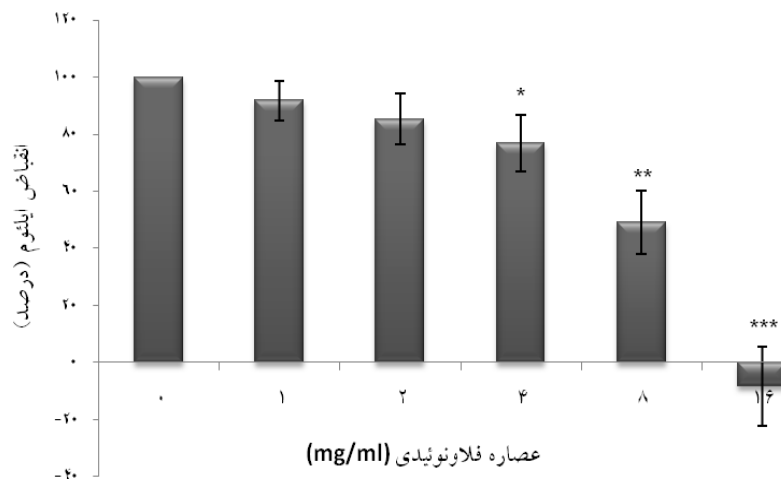
نتایج

الف: اثر عصاره روی انقباض ایلنوم ایجاد شده توسط کلرید پتاسیم (60 mM)

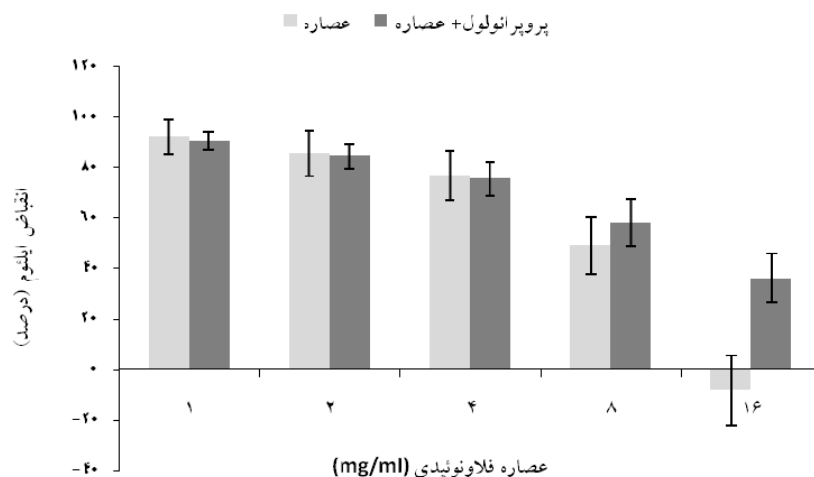
غلظت‌های تجمعی عصاره برگ گیاه جعفری (mg/ml) 16، 8، 4، 2، 1، انقباض ایلنوم ایجاد شده توسط KCl را به شکل وابسته به غلظت و به‌طور معنی‌داری کاهش داد (نمودار شماره 1).

ب: مقایسه اثر عصاره برگ گیاه جعفری بر انقباض ناشی از کلرید پتاسیم در حضور و غیاب پروپرانولول

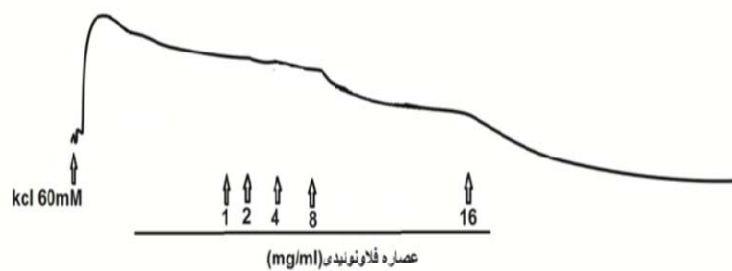
مقایسه بین هرکدام از غلظت‌های عصاره در حضور و عدم حضور پروپرانولول نشان داد که در این دو گروه بین هرکدام از غلظت‌های 1، 2، 4، 8 اختلاف معنی‌داری وجود ندارد، اما در غلظت 16 mg/ml تفاوت معنی‌داری بین حضور و عدم حضور پروپرانولول وجود داشت ($P < 0.001$ ، $n=7$) (نمودار شماره 2)؛ بدین معنی که غلظت 16 عصاره در حضور پروپرانولول قادر به از بین بردن کامل انقباض حاصل از کلرید پتاسیم نبوده و رفع انقباض به‌صورت محدودی صورت گرفت.



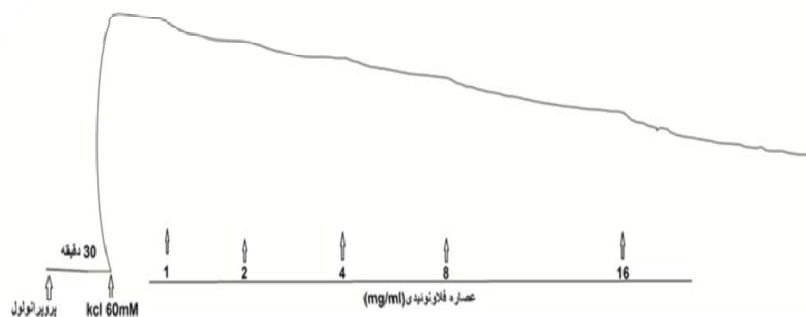
نمودار شماره 1- مقایسه اثر مهارى مقادير مختلف فلاونويدهاى برگ جعفرى با كنترل بر انقباض ناشى از كلريد پتاسيم 60 mM در ايلنوم موش صحرايى ($n=7$ ، $P < 0.05$ ، $*P < 0.01$ ، $**P < 0.001$)



نمودار شماره 2- مقایسه آماری غلظت‌های مختلف عصاره بر انقباض ناشی ایلنوم از کلرید پتاسیم 60 mM در حضور و در غیاب پروپرانول



شکل شماره ۱- نمونه‌ای از ثبت حقیقی تاثیر غلظت‌های تجمعی فلاونوئیدهای برگ جعفری بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم در ایلئوم



شکل شماره ۲- نمونه‌ای از ثبت حقیقی اثر غلظت‌های مختلف عصاره فلاونوئیدی بر انقباض ناشی از کلرید پتاسیم 60 mM در حضور پروپرانولول

بحث

رحم، وازدفران و به‌ویژه عضلات صاف دستگاه گوارش دارای اثر ضد اسپاسمی می‌باشند [۱۶] و انقباض ایلئوم ایجاد شده توسط KCl، و استیل کولین را کاهش می‌دهند [۱۷]. نشان داده شده است که عصاره تام جدا شده از گیاه سگ‌دندان خاردار به شکل وابسته به غلظت، انقباضات ایلئوم ایجاد شده توسط KCl را مهار می‌کند [۱۸]. انقباض ایجاد شده توسط KCl وابسته به جریان کلسیم به داخل سلول از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (Voltage Dependent Calcium Channel (VDCC) می‌باشد. در واقع KCl از طریق دپولاریزاسیون باعث باز شدن VDCC می‌شود. حضور نوع L این کانال‌ها در ایلئوم موش صحرایی گزارش شده است. کانال‌های کلسیمی نوع L برای فعال شدن نیاز به دپولاریزاسیون قدرتمندی دارند [۱۹]. موادی که بتوانند انقباض ناشی از KCl در عضله صاف را کاهش دهند، از طریق مهار این کانال‌ها عمل می‌کنند [۲۰]. بر این اساس احتمالاً فلاونوئیدهای برگ گیاه جعفری از طریق مهار این کانال‌ها و ممانعت از جریان کلسیم، سبب مهار انقباضات ناشی از KCl می‌گردند. مقایسه اثر عصاره بر انقباض ایلئوم ناشی از کلرید پتاسیم

در این مطالعه عصاره برگ گیاه جعفری انقباضات ایلئوم ایجاد شده توسط کلرید پتاسیم را به شکل وابسته به غلظت کاهش داد. هم‌چنین، اثر ضد انقباضی فلاونوئیدهای عصاره، به‌وسیله پروپرانولول تنها در غلظت ۱۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به شکل معنی‌داری کاهش یافت. حرکات هماهنگ دستگاه گوارش وابسته به انقباض و شل‌شدگی متناوب عضلات صاف طولی و حلقوی می‌باشد که این فرآیند توسط فاکتورهای هورمونی و عصبی کنترل و تنظیم می‌شود. نابهنجاری‌های ایجاد شده در این حرکات منجر به مشکلات و بیماری‌های عمده‌ای از قبیل اسپاسم، اسهال و یبوست می‌شود [۱۵]. نتایج حاصل از این مطالعه نیز نشان داد که اثر غلظت‌های مختلف عصاره فلاونوئیدی برگ جعفری (۱۶ mg/ml، ۸، ۴، ۲، ۱) بر انقباض ایلئوم ناشی از KCl، باعث مهار انقباض به شکل وابسته به غلظت می‌شود (نمودار شماره ۱). نتایج این مرحله با نتایج گزارش شده از برخی از فلاونوئیدها هم‌خوانی دارد؛ چرا که گزارش شده است که فلاونوئیدها بر روی عضلات صاف نواحی مختلف بدن از جمله عضلات صاف عروقی، مثانه،

شده که در نتیجه فعال شدن PKA، بسیاری از پروتئین‌های غشایی یا درون سلولی که درگیر شل‌شدگی عضله صاف هستند، فعال می‌شوند. cAMP نقشی کلیدی در شل‌شدگی عضله صاف ناشی از هر سه نوع گیرنده بتا دارد. فرآیند وابسته به افزایش cAMP/PKA برای ایجاد شل‌شدگی عضله صاف از طریق فسفوریلاسیون زنجیره سبک میوزین از فعال‌سازی کمپلکس کلسیم/کالمودولین ممانعت کرده و همچنین باعث افزایش بازجذب کلسیم به داخل شبکه سارکوپلاسمی از طریق فسفوریلاسیون پروتئین فسفولامبان می‌شود [۱۴]. فسفوریلاسیون فسفولامبان، باعث از بین رفتن اثر مهارى آن بر SERCA (پروتئین غشایی ناقل کلسیم به درون شبکه سارکوپلاسمی) و در نتیجه انتقال بیشتر کلسیم به درون شبکه سارکوپلاسمی می‌شود. کاهش کلسیم سیتوزولی نیز منجر به شل‌شدگی می‌شود [۲۲].

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت عصاره برگ جعفری دارای اثر مهارى بر روی انقباضات ایلئوم موش صحرائی ناشی از KCl می‌باشد. همچنین، پروپرانولول (آنتاگونیست گیرنده بتا آدرنرژیک) تنها در غلظت ۱۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره، عملکرد مهارى آن را به شکل معنی‌داری کاهش داد که به‌نظر می‌رسد عصاره مذکور در غلظت‌های بالا، بخشی از اثر شل‌کنندگی خود را از طریق این سیستم اعمال می‌کند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از یک پایان‌نامه‌ی دانشجویی است که توسط گروه زیست‌شناسی دانشگاه شهید چمران اهواز حمایت مالی شده است.

References:

- [1] Dey A, De JN. Ethnobotanical survey of Purulia district, West Bengal, India for medicinal plants used against gastrointestinal disorders. *J Ethnopharmacol* 2012; 143(1): 68-80.
- [2] Kagyung R, Gajurel PR, Rethy P, Singh B. Ethnomedicinal plants used for gastro-intestinal diseases by Adi tribes of Dehang-Debang Biosphere Reserve in Arunachal Pradesh. *Indian J Tradit Know* 2010; 9(3): 496-501.
- [3] 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.

در حضور و غیاب پروپرانولول نشان داد که در همه غلظت‌ها به جز غلظت ۱۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، حضور آنتاگونیست گیرنده‌های بتا تاثیری بر مهار انقباض ایلئوم توسط عصاره ندارد. در حقیقت این مسئله موید این مطلب است که احتمالاً عصاره فلاونوئیدی در غلظت‌های بالاتر برای اعمال بخشی از اثر شل‌کنندگی خود از طریق گیرنده‌های بتا عمل می‌کند، اما به‌دلیل محدودیت حمام بافت ایزوله برای استفاده از غلظت‌های بالاتر عصاره امکان بررسی چنین امری در این تحقیق ممکن نبود (نمودار شماره ۲). نتایج مطالعات قبلی در مورد نقش گیرنده‌های بتا آدرنرژیک در اثر ضد انقباضی عصاره تام بذر جعفری نشان داده‌اند که گیرنده‌های بتا نقشی در اثر ضد انقباضی عصاره ندارند [۱۱]. تون عضله صاف به‌وسیله تعادل بین عوامل ایجادکننده انقباض و عوامل شل‌کننده صورت می‌پذیرد و جهت تعادل این فرآیندها مسیرهای پیام‌رسانی درون‌سلولی پیشنهاد شده است [۱۰]. گیرنده‌های بتا شامل سه نوع β_1 ، β_2 و β_3 می‌باشد. عموماً این گیرنده‌ها باعث شل‌شدگی در عضله صاف می‌شوند و تحریک آنها منجر به شل‌شدگی هر دو عضله طولی و حلقوی می‌شود [۱۴]. گیرنده‌های بتا عضو خانواده بزرگ گیرنده‌های جفت‌شونده با G پروتئین هستند که بخش وسیعی از عملکرد فیزیولوژیکی کاتکول‌آمین‌های درون‌زاد (از قبیل اپینفرین و نوراپینفرین) را با اتصال به G_s (پروتئین G تحریکی) و فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز پیش می‌برند [۱۱]. مکا-نیسم‌های مختلفی برای شل‌شدن عضله صاف از طریق این گیرنده‌ها مطرح شده است؛ از جمله مهمترین این مکانیسم‌ها، دخالت cAMP به‌عنوان یک پیامبر ثانویه است [۲۱]. فعال شدن آدنیلات سیکلاز منجر به تولید پیامبر ثانویه cAMP می‌شود و این پیام‌رسان به‌نوبه خود شماری از مسیرها که منجر به شل‌شدگی عضله صاف می‌شود را پیش می‌برد [۱۱]. افزایش سطح cAMP درون سلولی منجر به فعال شدن پروتئین کینازهای وابسته به آن (PKA)

- [4] Hu J, Gao WY, Gao Y, Ling NS, Huang LQ, Liu CX. M_3 muscarinic receptor-and Calcium influx-mediated muscle contractions induced by croton oil in isolated rabbit jejunum. *J Ethnopharmacol* 2010; 129(3): 377-80.
- [5] Amin GHR, Salehi sormaghi MH, Nikavar B, Dorraj G. Study on Microscopical Characteristic and Composition of the Volatile Oil of Fruit of *Petroselinum hortense* Hoffm. *J Med Plants* 2007; 6(21): 61-6.
- [6] Janssen PK, Mensink RP, Cox FJJ, Harryvan JL, Hovenier R, Hollman PC, et al. Effects of the flavonoids quercetin and apigenin on hemostasis in healthy volunteers: results from an in vitro and a

- dietary supplement study 1-3. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(2): 255-62.
- [7] Herrera MD, Zarzuelo A, Jimenez J, Marhuenda E, Duarte J. Effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility: structure-activity relationships. *Gen Pharmacol* 1996; 27(2): 273-7.
- [8] Siapoush A, Ghasemi N A, Asghari GH R, Shams ardekani MR. quality and quantity evaluation of flavonoids in the aerial parts, flowers and fruits of varthemia persica(var.persica)DC. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008; 18(63): 28-36.
- [9] Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Roghani Dehkordi F. The Involvement of L-Type Voltage-Operated Calcium Channels in the Vascular Effect of Quercetin in Male Rats. *IJPR* 2006; 5(3): 199-202.
- [10] Sanders KM. Signal transduction in smooth muscle invited review. Mechanism of calcium handling in smooth muscles. *J Appl Physiol* 2001; 91(3): 1438-49.
- [11] 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 Latifolium (parsley). *APJTM* 2010; 3(11): 866-70.
- [12] Sabora O. Preliminary study ontogeny and phylogeny of same species of Iranian saffron. [Thesis]. Tehran. Tehran University. 1994.
- [13] Gharib naseri MK, Zarei M, Amiri O. Spasmolytic effect of Vitis Vinifera Leaf extract on rat colon. *Iran J Basic Med Sci* 2006; 14(4): 203-7.
- [14] Tanaka Y, Horinouchi T, Koike K. New insights into β -adrenoceptors in smooth muscle: distribution of receptor subtypes and molecular mechanisms triggering muscle relaxation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32(7): 503-14.
- [15] Gilani AH, Khan AU, Ghayur MN. Ca^{2+} antagonist and cholinergic activities explain the medicinal use of olive in gut disorders. *Nutr Res* 2006; 26(6): 277-83.
- [16] Karamenderes C, Apaydin S. Antispasmodic effect of Achillea nobilis L. subsp. Sipylea (O. Schwarz) Baessler on the rat isolated duodenum. *J Ethnopharmacol* 2003; 84(2-3): 175-9.
- [17] Tiwari P, Kumar B, Kaur M, Kaur G, Kaur H, Dayal R. Spasmolytic, Antidiarrhoeal and Intestinal modulatory activities of Ethanolic extract of stem of Tinospora Cordifolia on isolated Rat Ileum. *Int Pharm Sci* 2011; 1(1): 123-32.
- [18] Sadraei H, Asghari G, Hekmatti AA. Antispasmodic effect of three fractions of hydroalcoholic extract of Pycnocyclus spinosa. *J Ethnopharmacol* 2003; 86(2-3): 187-90.
- [19] Gharib Naseri MK, Yahyavi H, Arabian M. Antispasmodic Activity of Onion (Allium cepa L.) Peel Extract on Rat Ileum. *Iran J Pharm Res* 2008; 7(2): 155-9.
- [20] Moazedi AA, Dabir N, Gharib Naseri MK. 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.
- [21] Mueller E, Van Brremen C. Role of intracellular ca sequestration in beta-adrenergic relaxation of a smooth muscle. *Nature* 1979; 281(5733): 682-3.
- [22] Wray S, Burdyga T. Sarcoplasmic Reticulum Function in Smooth Muscle. *Physiol Rev* 2010; 90(1): 113-78.