

تداخل اثر عصاره آبی- الکی ریزوم شیرین بیان و داروی LNAME بر فشار خون و ضربان قلب موش های صحرایی نر

سید اسماعیل خوشنام (MSc)^{۱،۳}، مریم فرزانه (MSc)^۲، امین الله بهالدینی (PhD)^{۳*}، فریال سواری (MSc)^۱، سپهره شبانی (MSc)^۱

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۲- گروه سلول های بنیادی و بیولوژی تکوینی، پژوهشکده رویان تهران

۳- گروه زیست شناسی، دانشگاه شیراز

دریافت: ۹۴/۵/۲۰، اصلاح: ۹۴/۷/۶، پذیرش: ۹۴/۱۰/۱۶

خلاصه

سابقه و هدف: ریزوم گیاه شیرین بیان در طب سنتی برای درمان زخم معده و سرفه استفاده فراوانی دارد. لذا بررسی اثرات جانبی ریزوم این گیاه قابل اهمیت می باشد. این تحقیق بمنظور بررسی اثر عصاره ریزوم شیرین بیان بر فشارخون و ضربان قلب موشهای صحرایی نر و تداخل اثر آن با سیستم نیتروژیک انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، تعداد ۱۰ سر موش صحرایی نر در سه حالت مختلف، عصاره شیرین بیان و داروی LNAME را به صورت درون وریدی دریافت کردند؛ در حالت پایه سرم فیزیولوژیک تجویز شد، در حالت کنترل تجویز توأم LNAME (۵ mg/kg) و سرم فیزیولوژیک و در حالت آزمایش تجویز توأم عصاره شیرین بیان (۹۰ mg/kg) و LNAME انجام شد. ضربان قلب و فشار خون حیوان پس از تجویز عصاره ریزوم شیرین بیان و داروی LNAME اندازه گیری شد که به ترتیب توسط الکترودهای اندامی و کاتول سرخرگی متصل به ترانسدوسر فشار و دستگاه Power Lab A-D صورت گرفت.

یافته ها: میانگین فشار سرخرگی در حالت آزمایش (۹۳±۸/۰۴) نسبت به حالت کنترل (۱۲۹±۲/۷) کاهش معنی داری داشت ($p \leq 0/05$). فشار سیستولی در حالت آزمایش (۹۸±۷/۹) نسبت به حالت کنترل (۱۳۶±۲/۹) کاهش معنی داری نشان داد ($p < 0/04$). فشار دیاستولی در حالت آزمایش (۸۹±۸/۰۴) نسبت به حالت کنترل (۱۲۴±۲/۰۶) کاهش معنی داری نشان داد ($p \leq 0/05$). ضربان قلب نیز در حالت آزمایش (۳۷۷±۳/۰۴) نسبت به حالت کنترل (۴۲۳±۲/۷) کاهش معنی داری داشته است ($p < 0/04$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، تجویز توأم عصاره شیرین بیان و داروی LNAME موجب بروز اثرات کاهش دهنده فشار خون شده است.

واژه های کلیدی: شیرین بیان، نیتریک اکساید، فشار خون، ضربان قلب، موش صحرایی.

مقدمه

گیاهان دارویی حاوی ترکیبات طبیعی با خواص دارویی بوده که اسانس و عصاره این گیاهان از زمانهای قدیم برای درمان بیماری های مختلف مورد استفاده قرار می گرفتند (۱). شیرین بیان با نام علمی *Glycyrrhiza glabra* L. گیاهی علفی، چند ساله و بومی مناطق مدیترانه، روسیه و آسیا بوده و از تیره نخودیان است. شیرین بیان از گیاهان بسیار قدیمی در طب سنتی است که ارزشهای درمانی وسیعی در علم پزشکی دارد (۲). ریشه شیرین بیان برای ویژگی تسکین دهنده و خلط آوری استفاده می شد (۳). همچنین، در طب سنتی ریزوم شیرین بیان برای درمان گرفتگی عضلات، روماتیسم، آسم، عفونت های قفسه سینه، افزایش صفرا، هپاتیت، بیماری های پوستی و تنفسی، تب، سرفه، آسم، نقرس، ورم لوزه، نفخ شکم، یرقان، سکسکه، آنمی، زخم گلو و خونریزی، بعنوان داروی ملین (ضد یبوست)، داروی مدر و جلوگیری کننده از آبستنی مورد استفاده بوده است (۴). شیرین بیان در طب سنتی آسیا و اروپا برای درمان گاستریت،

عفونت های تنفسی و زخم های پپتیک استفاده می شده است (۶). در طب سنتی چین نیز در درمان هپاتیت، جلوگیری از رشد تومور و بیماری های قلبی کاربرد داشته است (۷). در طب سنتی ایران نیز به عنوان درمان ورم معده و ضد سرفه مورد استفاده بوده است (۸). امروزه اثرات درمانی گیاه شیرین بیان در بیماری های پیچیده نظیر سرطان مشخص شده است (۹). امروزه عصاره شیرین بیان در شربت سرفه استفاده می شود (۱۰). شیرین بیان از طریق غیر فعال کردن آنزیم 11beta-HSD2 (hydroxysteroid dehydrogenase-2) موجب فعال شدن گیرنده های مینرالوکورتیکوئیدی شده و هایپرآلدسترونیزم کاذب، احتباس آب و نمک و ایجاد هایپرتانسیون حاد می گردد (۱۱). نیتریک اکساید ماده درون زاد مهمی است که با اثرات شل کنندگی خود، نقش مهمی در تنظیم و حفظ تون عروق ایفا می کند (۱۲). نیتریک اکساید توسط یکی از انواع ایزوفرم های آنزیم تولید کننده NO (NOS) ساخته می شود که شامل NO موجود در نورون ها

این مقاله حاصل پایان نامه سید اسماعیل خوشنام دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی دانشگاه شیراز می باشد

* مسئول مقاله: دکتر امین الله بهالدینی

آدرس: شیراز، چهار راه ادبیات، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی. تلفن: ۰۷۱-۳۶۱۳۳۶۰

E-mail: bahaodini@shirazu.ac.ir

شد. دمای بدن حیوان در طول آزمایش در محدوده ۳۷ درجه سانتی گراد کنترل شد. پس از ۶۰ دقیقه و به تعادل رسیدن حیوان با شرایط جراحی فشار خون نرمال در حالت پایه ثبت گردید. دوز ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی ریزوم شیرین بیان بعنوان دوز موثر استفاده شد (۱۷). برای مشاهده تداخل اثر عصاره ریزوم شیرین بیان با سیستم نیتریک اکساید، داروی LNAME و عصاره گیاه از طریق کانول سیاهرگی به حیوان بیهوش شده تزریق گردید و بطور همزمان ثبت فشار خون و ضربان قلب به مدت ۱۲۰ دقیقه انجام شد. داروی LNAME به عنوان مهارکننده آنزیم نیتریک اکساید سینتاز و مهار تولید نیتریک اکساید (۱۹)، گزینه مناسبی برای بررسی نقش سیستم نیتروژنیک در کنترل فشار خون می باشد لذا در این تحقیق برای بررسی تداخل اثر عصاره با سیستم نیتروژنیک از این دارو استفاده شده است. ضربان قلب در موش صحرایی نر در حالت نرمال حدود ۳۰۰ ضربه در دقیقه بوده و میزان فشار میانگین سرخرگی حدود ۹۵ میلی متر جیوه (۲۰)، فشار سیستولیک حدود ۱۱۸ میلی متر جیوه و فشار دیاستولیک حدود ۸۲ میلی متر جیوه می باشد (۱۹).

گروه بندی حیوانات: تعداد ۱۰ سر موش صحرایی نر بالغ در سه حالت پایه، کنترل و آزمایش قرار گرفتند. به این صورت که در هر حیوان بعد از ثبت پایه فشار خون و ضربان قلب، داروی L-NAME به صورت درون وریدی تزریق شد و اثر دارو بر پارامترهای فشار خون و ضربان قلب ثبت شد، سپس به حیوان زمان داده شد تا فشار خون مجدداً به حالت پایه برگردد. در نهایت، برای مشاهده تداخل اثر عصاره و داروی L-NAME این دو به صورت توأم تزریق (درون وریدی) شدند و ثبت پارامترهای فشار خون و ضربان قلب انجام شد. بنابراین در هر حیوان سه حالت وجود داشت که بترتیب زیر می باشد؛

– **حالت پایه،** فقط سرم فیزیولوژیک تجویز شد.

– **حالت کنترل،** داروی L-NAME (تهیه شده از شرکت Sigma Aldrich آلمان) توأم با سرم فیزیولوژیک (معادل هم حجم عصاره) تجویز شد.

– **حالت آزمایش،** عصاره شیرین بیان (۹۰ mg/kg) به صورت توأم با L-NAME (۵ mg/kg) تجویز شد. فشار میانگین سرخرگی، فشار سیستولی، فشار دیاستولی (میلی متر جیوه) و ضربان قلب (تعداد ضربه در دقیقه) در سه حالت اندازه گیری و مقایسه شدند.

آنالیز داده ها: در این مطالعه داده ها به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. از آزمون Kolmogorov-Smirnov جهت بررسی نرمال بودن داده ها استفاده شد. برای مقایسه بین گروه ها از تست Paired- samples T test استفاده شده و $p \leq 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج مطالعه نشان داد که عصاره شیرین بیان بصورت مستقل از سیستم نیتروژنیک موجب کاهش فشار میانگین سرخرگی می شود. با تجویز توأم داروی L-NAME و عصاره شیرین بیان، فشار میانگین سرخرگی در حالت آزمایش ($93 \pm 0.4/8$) نسبت به حالت کنترل ($129 \pm 7/2$) کاهش معنی داری ($p \leq 0.05$) داشته است (نمودار ۱). همچنین، عصاره شیرین بیان بصورت مستقل از سیستم نیتروژنیک فشار خون سیستولی و دیاستولی را کاهش داده است؛ با تجویز توأم

(nNOS)، آنزیم اندوتلیالی یا اپی تلیالی (eNOS) و نیز آنزیم القایی تولیدکننده نیتریک اکساید (iNOS) می باشد (۱۳). برخی تحقیقات بیانگر عدم تاثیر عصاره هیدرو الکلی ریزوم شیرین بر سیستم نیتروژنیک در دئودنوم می باشد (۱۴). در سالهای اخیر، به دلیل عوارض جانبی نامطلوب ترکیبات سنتتیک دارویی، تمایل به سمت مصرف گیاهان دارویی بیشتر شده است (۱۵) و کاربرد گیاهان دارویی برای درمان بیماریهای مختلف قلبی عروقی نظیر نارسایی قلبی، پرفشاری خون و آترواسکلروزیس بیانگر اهمیت مطالعه و تحقیق در مورد اثرات این گیاهان بر سیستم قلب و عروق می باشد (۱۶). کاربرد وسیع درمانی گیاه شیرین بیان در بیماری هایی مانند زخم معده، آترواسکلروزیس و بیماریهای پیچیده نظیر سرطان دارد (۱۱) و اثر این گیاه در کاهش فشار خون (۱۷) مشخص شده است. با توجه به ارزش روز افزون و جایگاه ویژه گیاهان دارویی مانند شیرین بیان در صنایع دارویی جدید و با در نظر گرفتن رویکرد جوامع به سمت استفاده از گیاهان دارویی و مشتقات آنها که اثرات جانبی کمتر داشته و طیف درمانی گسترده ای دارند (۱۸)، لذا در مطالعه حاضر اثر حاد عصاره شیرین بیان (تزریق داخل وریدی) بر فشار خون و ضربان قلب موش های صحرایی نر و تداخل اثر آن با سیستم نیتروژنیک مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

روش تهیه عصاره گیاهی: عصاره گیاه شیرین بیان به روش پرکولاتور تهیه گردید، در این روش پودر ریزوم شیرین بیان در دستگاه پرکولاتور قرار داده شد سپس به میزان کافی اتانول ۷۰ درصد (۷۳ میلی لیتر اتانول و ۲۷ میلی لیتر آب مقطر) به پودر اضافه گردید تا فضای بین پودر شیرین بیان را پر کند و حلال به طور کامل روی پودر قرار گیرد. بعد از گذشت نیم ساعت که حلال بین پودر شیرین بیان نفوذ کرد، مجدداً اتانول ۷۰ درصد اضافه شد. طی ۲۴ ساعت فشار ناشی از دستگاه پرکولاتور موجب جمع شدن قطرات عصاره هیدروالکلی پودر گیاه شیرین بیان در ظرف می گردد. سپس عصاره رقیق گیاه برای غلیظ شدن در دستگاه روتاری قرار داده می شود که در اینجا بسته به نوع گیاه، زمان تغلیظ متفاوت است (۱۷).

تهیه حیوانات آزمایشگاهی: در این مطالعه تجربی تعداد ۱۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ گرم انتخاب و به مدت یک هفته در محیطی با دمای ۲۲ درجه سانتی گراد و دوره ۱۲ ساعته تاریکی-روشنایی نگهداری شدند و در طول مدت آزمایش نیز دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. ملاحظات اخلاقی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی نظیر بیهوشی و جراحی، تحت نظر کمیته اخلاق زیستی بخش زیست شناسی با کد اخلاق SU9۰۰۷۸۶ انجام شد. حیوان بوسیله تزریق داخل صفاقی پنتوباریتال سدیم (۵۰ mg/kg) بیهوش شده سپس سرخرگ و سیاهرگ رانی حیوان کانول گذاری شد که از کانول سیاهرگی برای تزریقات ضمن آزمایش از جمله سرم فیزیولوژیک استفاده شد و کانول سرخرگی برای ثبت فشار خون به ترانس دوسر فشار وصل شد که از طریق دستگاه Bridge Amplifier به سیستم پاور لب A-to-D متصل بود، به این ترتیب تغییرات فشار سرخرگی، فشار سیستول و فشار دیاستول ثبت شد. همچنین، ضربان قلب با استفاده از الکترودهای زیر پوستی متصل به دستگاه Bio Amplifier، سیستم پاور لب و با استفاده از اشتقاق II (II lead) ثبت

جدول ۱. تغییرات ضربان قلب در حالت کنترل (سرم فیزیولوژیک + L-NAME) و آزمایش (عصاره شیرین بیان + L-NAME) نسبت به حالت پایه (سرم فیزیولوژیک)

ضربان قلب	حالت پایه (ضربان در دقیقه)	حالت کنترل (ضربان در دقیقه)	حالت آزمایش (ضربان در دقیقه)
دقیقه ۵	۲۳±۳۴۹	^f ۲۳±۴۵۲	۲۲±۳۳۶
دقیقه ۱۰	۱۶±۳۶۳	^f ۱۶±۴۳۵	۱۸±۳۹۲
دقیقه ۱۵	۴±۳۹۷	۴±۳۸۷	ⁱ ۱±۳۹۵
دقیقه ۲۰	۷±۳۹۷	۷±۳۷۷	۲±۳۷۹
دقیقه ۲۵	۷±۳۹۰	۷±۳۸۰	۴±۳۷۰
دقیقه ۳۰	۴±۳۷۳	۴±۳۹۹	ⁱ ۵±۳۶۸
دقیقه ۳۵	۱۳±۳۴۹	^f ۱۳±۴۲۳	ⁱ ۱۱±۳۷۷
دقیقه ۴۰	۸±۳۶۳	۸±۳۸۳	ⁱ ۴±۳۶۹

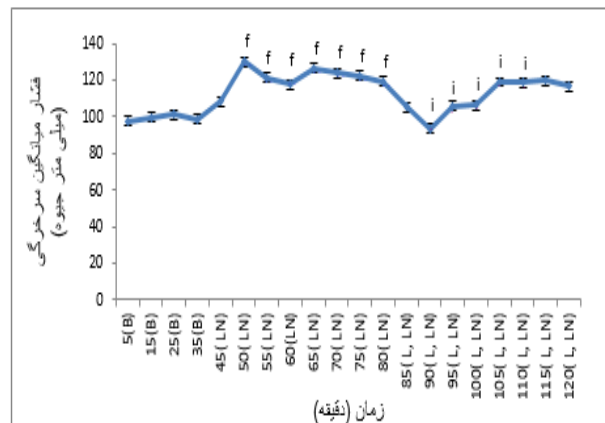
f: اختلاف معنی دار حالت کنترل نسبت به حالت پایه ($p < 0.02$)

i: اختلاف معنی دار حالت آزمایش نسبت به حالت کنترل ($p < 0.04$)

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان داد که تجویز درون وریدی عصاره شیرین بیان به صورت مستقل از سیستم نیتروژیک موجب کاهش فشار خون موش صحرایی نر شده که احتمالا اثرات عصاره بر افزایش ضربان قلب وابسته به سیستم نیتروژیک بوده است. در این تحقیق برای مشاهده تداخل اثر عصاره شیرین بیان با سیستم نیتروژیک از داروی L-NAME (مهار کننده سنتز نیتریک اکساید) استفاده شد. نیتریک اکساید با اثرات شل کنندگی خود، در تنظیم و حفظ تون عروق نقش مهمی ایفا می کند و سنتز آن در اندوتلیوم عروق موجب شل شدگی عضلات صاف و در نتیجه کاهش فشار خون می شود (۲۱). بنابراین تزریق داخل وریدی داروی L-NAME به عنوان مهار کننده سنتز نیتریک اکساید موجب افزایش فشارخون شد ولی با تزریق توأم عصاره و L-NAME، این اثر داروی L-NAME از بین رفته و فشار خون کاهش یافته است. لذا میتوان گفت اثرات کاهنده عصاره شیرین بیان بر فشار خون مستقل از سیستم نیتروژیک بوده است. نتایج حاصل از این تحقیق با نتایج تحقیقات Kenarkuhi و همکاران که نشان داد، عصاره هیدروالکلی ریزوم شیرین بیان به صورت مستقل از سیستم نیتروژیک موجب کاهش تانسین در بافت آئورت ایزوله می گردد (۲۲) مطابقت دارد. همچنین، Ajay و همکاران نشان دادند که آثار شل کنندگی عروقی ناشی از برخی فلاونوئیدها از طریق مکانیسم های مستقل از سیستم نیتروژیک صورت گرفته است (۲۳). همچنین تحقیقات Khoshnazar و همکاران بیان کننده اثرات کاهش دهنده عصاره هیدرو الکلی ریزوم شیرین بیان بر حرکات عضله صاف دئودنوم در موش صحرایی بوده است که این اثرات به صورت مستقل از سیستم نیتروژیک بوده است (۲۴). Gharib naseri و همکاران اثرات شل کنندگی عصاره شیرین بیان بر عضله صاف ایلئوم را مستقل از سیستم نیتروژیک دانسته اند (۲۴). Pilija و همکاران با تحقیق خود اعلام کردند عصاره گیاه *Ginkgo biloba* به دلیل حضور فلاونوئیدها به صورت وابسته به دوز سبب کاهش انقباضات خود بخودی عضلات صاف ایلئوم و کولون خرگوش می شود. همچنین عصاره در ایلئوم، غالبا از طریق مسیر کولینرژیک توسط آنتاگونیست کردن

داروی L-NAME و عصاره شیرین بیان، فشار سیستولی در حالت آزمایش ($98 \pm 9/7$) نسبت به حالت کنترل ($136 \pm 9/2$) کاهش معنی داری ($p < 0.04$) نشان داد. همچنین فشار دیاستولی در حالت آزمایش ($89 \pm 0.4/8$) نسبت به حالت کنترل ($124 \pm 0.6/2$) کاهش معنی داری ($p \leq 0.05$) نشان داد (نمودار ۲).



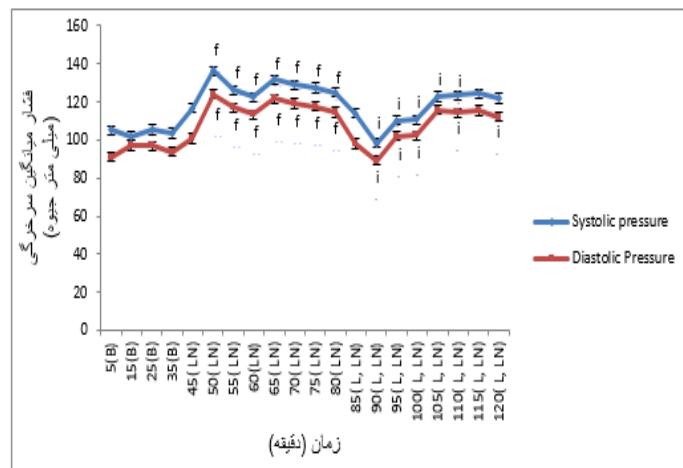
نمودار ۱. تغییرات فشار میانگین سرخرگی در حالت کنترل (سرم

فیزیولوژیک + L-NAME) و آزمایش (عصاره شیرین بیان + L-NAME)

نسبت به حالت پایه (سرم فیزیولوژیک)

(حالت آزمایش = LN، حالت کنترل = LN، حالت پایه = B، f: اختلاف معنی دار حالت کنترل

نسبت به حالت پایه ($p < 0.02$), i: اختلاف معنی دار حالت آزمایش نسبت به حالت کنترل ($p < 0.05$)



نمودار ۲. تغییرات فشار سیستول و فشار دیاستول در حالت کنترل (سرم

فیزیولوژیک + L-NAME) و آزمایش (عصاره شیرین بیان + L-NAME)

نسبت به حالت پایه (سرم فیزیولوژیک)

(حالت آزمایش = LN، حالت کنترل = LN، حالت پایه = B، f: اختلاف معنی دار حالت کنترل

نسبت به حالت پایه ($p < 0.05$), i: اختلاف معنی دار حالت آزمایش نسبت به حالت کنترل ($p < 0.05$)

با توجه به جدول ۱، احتمالا عصاره از طریق فعال کردن سیستم نیتروژیک موجب افزایش در ضربان قلب می شود؛ با تجویز توأم داروی L-NAME و عصاره شیرین بیان، ضربان قلب در حالت آزمایش ($377 \pm 0.4/3$) نسبت به حالت کنترل ($423 \pm 7/2$) کاهش معنی داری ($p < 0.04$) داشته است.

گیرنده‌های موسکارینی موجب کاهش انقباضات ناشی از استیل کولین شده است (۲۵). با توجه به اینکه در عصاره ریزوم شیرین بیان ترکیبات مهم فارماکولوژیک از جمله فلاونوئیدها وجود دارد، می‌توان تأثیرات کاهندگی فشار خون را به این ترکیب از اجزاء سازنده شیرین بیان نسبت داد (۲۶ و ۲۷).

نتایج مطالعه Morello و همکاران مبنی بر اثر اتساعی فلاونوئید گالانجین بر عروق ناشی از سنتز No (۲۶) با نتایج این مطالعه مغایرت دارد. این تناقض ممکن است ناشی از وجود ترکیبات و نسبت‌های متفاوتی از فلاونوئیدها در عصاره شیرین بیان در مقایسه با تجربه حاضر باشد.

نتایج تحقیقات نشان داد که عصاره هیدرو الکلی ریزوم شیرین بیان از طریق مهار سیستم آدرنرژیک و اثرات همسو با سیستم کولینرژیک موجب افت فشار خون می‌گردد (۱۷). برای بررسی مکانیسم اثر عصاره ریزوم شیرین بیان بر کاهش فشار خون، باید به نقش کانال‌های کلسیمی و پتاسیمی توجه داشت. در مطالعه Chen و همکاران مشخص شد که اثر ضد اسپاسمی ایزولیکورتی جنین، از فلاونوئیدهای ریزوم شیرین بیان، در ژوژنوم خرگوش و ایلئوم خوکچه ناشی از مهار کانال‌های پتاسیمی بوده است (۲۸). Gharib naseri و همکاران اثرات شل کنندگی عصاره شیرین بیان در عضله صاف ایلئوم را ناشی از کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و تداخل با کانال‌های کلسیمی دانسته‌اند (۲۴). با توجه به تأثیر عصاره ریزوم شیرین بیان بر عضله صاف بافت آئورت ایزوله (۲۲)، ممکن است اثرات کاهندگی فشار خون عصاره ریزوم شیرین بیان ناشی از فعال شدن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و مهار کانال‌های کلسیمی باشد. با توجه به یافته‌های قبلی، تزریق عصاره شیرین بیان موجب افزایش ضربان قلب می‌گردد (۱۷). در حالیکه در تحقیق حاضر، تزریق توأم عصاره شیرین بیان و داروی L-NAME موجب کاهش ضربان قلب حیوان شد. لذا به نظر می‌رسد که اثرات

عصاره شیرین بیان بر افزایش ضربان قلب وابسته به سنتز نیتریک اکساید و سیستم نیتروژنیک باشد. به طوری که با تزریق L-NAME (مهار کننده سنتز نیتریک اکساید)، این اثر افزایشده عصاره بر ضربان قلب از بین رفت. نتایج حاصل از این تحقیق با نتایج Parisella و همکاران که نشان دادند، گلیسریتیک اسید، گلیکون گلیسرین، موجب افزایش ضربان قلب و اینوتروپیسم منفی در قلب ایزوله می‌شود و مسیر سیگنالینگ آن شامل فعال شدن گیرنده اندوتلینی نوع B، فعال شدن نیتریک اکساید سنتتاز و سنتز نیتریک اکساید می‌باشد (۲۹) مطابقت دارد. همچنین تحقیقات Khoshnam و همکاران نشان داد که عصاره شیرین بیان در موش‌های صحرایی با فشار خون طبیعی، از طریق مسیر رفلکس بارورسپتوری و فعالیت گیرنده‌های اندوتلینی (نوع B) موجب بروز اثرات کرونوتروپیک مثبت و از طریق اثرات هم‌سو با سیستم کولینرژیک موجب بروز اثرات اینوتروپیک منفی در بافت قلب می‌شود (۳۰). با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق به نظر می‌رسد عصاره آبی-الکلی ریزوم شیرین بیان به صورت مستقل از سیستم نیتروژنیک، موجب کاهش فشار خون (فشار میانگین سرخرگی، فشار سیستولی و دیاستولی) شده است ولی ممکن است اثرات عصاره شیرین بیان بر افزایش ضربان قلب وابسته به سیستم نیتروژنیک یا ناشی از فعال شدن مسیر رفلکس بارورسپتوری باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مسئولین دانشگاه شیراز که با حمایت مالی خود ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند و نیز از کمیته اخلاق زیستی بخش زیست شناسی دانشگاه، تقدیر و تشکر می‌گردد.

Evaluation of the Interactive Effects of Glycyrrhiza Glabra Hydroalcoholic Extract and LNAME Drug on Blood Pressure and Heart Rate of Male Rats

S.E. Khoshnam (MSc)^{1,3}, M. Farzaneh (MSc)², A.A. Bahaoddini (PhD)^{*3}, F. Savary (MSc)¹, S. Shabani (MSc)¹

1.Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R.Iran

2.Department of Stem Cells and Developmental Biology, Royan Institute, Tehran, I.R.Iran

3.Department of Biology, Shiraz University, Shiraz, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(6); Jun 2016; PP: 59-65

Received: Aug 11th 2016, Revised: Sep 20th 2015, Accepted: Jan 6th 2016.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: *Glycyrrhiza glabra* rhizome extracts have been widely used in traditional medicine for the treatment of peptic ulcers and cough; therefore, evaluation of the side-effects of these extracts seems essential. In this study, we aimed to evaluate the effect of *G. glabra* rhizome extract on blood pressure and heart rate of male rats and assess its interaction with the nitrenergic system.

METHODS: In this experimental study, 10 male rats intravenously received *G. glabra* extracts and LNAME drug in three different modes: 1) administration of the physiological serum at baseline, 2) concomitant administration of LNAME (5 mg/kg) and the physiological serum in the control mode, and 3) concomitant administration of *G. glabra* extract (90 mg/kg) and LNAME in the trial mode. Heart rate and blood pressure of the animals were measured after the administration of *G. glabra* extract and LNAME drug. The measurements were performed, using organ electrodes, an arterial catheter connected to a pressure transducer, and a PowerLab A-D device.

FINDINGS: Based on the findings, a significant decline was observed in the mean arterial pressure in the trial mode (93 ± 8.04), compared to the control mode (129 ± 2.7) ($p \leq 0.05$). In addition, a significant reduction was observed in the mean systolic blood pressure in the trial mode (98 ± 7.9), compared to the control mode (136 ± 2.9) ($p < 0.04$). Moreover, a significant decline was observed in the mean diastolic blood pressure in the trial mode (377 ± 3.04) in comparison with the control mode (423 ± 2.7) ($p < 0.04$).

CONCLUSION: According to the results of the present study, concomitant administration of *G. glabra* extract and LNAME drug caused a significant decline in blood pressure.

KEY WORDS: *Glycyrrhiza glabra*, Nitric oxide, Blood pressure, Heart rate, Rat.

Please cite this article as follows:

Khoshnam SE, Farzaneh M, Bahaoddini AA, Savary F, Shabani S. Evaluation of the Interactive Effects of Glycyrrhiza Glabra Hydroalcoholic Extract and LNAME Drug on Blood Pressure and Heart Rate of Male Rats. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(6):59-65.

*Corresponding author: A.A. Bahaoddini (PhD)

Address: Department of Biology, Faculty of Sciences, Shiraz University, Adabiyat Crossroads, Shiraz, I.R.Iran

Tel: +98 71 36137360

E-mail: bahaoddini@shirazu.ac.ir

References

1. Mishra BB, Tiwari VK. Natural products: an evolving role in future drug discovery. *Eur J Med Chem.* 2011;46(10):4769-807.
2. Asl MN, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res.* 2008;22(6):709-24.
3. Vispute S, Khopade A. *Glycyrrhizaglabra* Linn "klitaka": A review. *Inter J Pharma Bio Sci.* 2011; 2(3): 43-55.
4. Spinks E, Fenwick G. The determination of glycyrrhizin in selected UK liquorice products. *Food Addit Contam.* 1990;7(6):769-78.
5. Ibsen K. Liquorice consumption and its influence on blood pressure in Danish school-children. *Danish Med Bull.* 1981;28(3):124-6.
6. Lehtihet M, Nygren A. Licorice--an old drug and currently a candy with metabolic effects. *Läkartidningen.* 2000; 97(36): 3892-4.
7. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer.* 1997; 79(8): 1494-500.
8. Khanahmadi M M, Naghdi Badi H, Akhondzadeh S, Khalighi – Sigaroodi F, Mehrafarin A, Shahriari S, et al. A Review on Medicinal Plant of *Glycyrrhiza glabra* L. *J Med Plant.* 2013; 2(46): 1-12. [In Persian].
9. Kanazawa M, Satomi Y, Mizutani Y, Ukimura O, Kawauchi A, Sakai T, et al. Isoliquiritigenin inhibits the growth of prostate cancer. *Eur urol.* 2003; 43(5): 580-6.
10. Krausse R, Bielenberg J, Blaschek W, Ullmann U. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of *Extractum liquiritiae*, glycyrrhizin and its metabolites. *J Antimicrob Chemoth.* 2004; 54(1): 243-6.
11. Sigurjonsdottir H, Franzson L, Manhem K, Ragnarsson J, Sigurdsson G, Wallerstedt S. Liquorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens.* 2001; 15(8): 549-52.
12. Manju M, Mishra S, Toora B. Relationship between Glycosylated Hemoglobin, Serum Nitric Oxide and Mean Arterial Blood Pressure. *Inter J Biomed Scie.* 2014;10(4):252.
13. Maarsingh H, Leusink J, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H. Arginase strongly impairs neuronal nitric oxide-mediated airway smooth muscle relaxation in allergic asthma. *Resp Res.* 2006;7(1):1-7.
14. Khoshnazar SM, Bahaoddini AA. Effect of alcoholic extract of licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) rhizome on isolated duodenum motility in male rats and its interference with cholinergic, nitrenergic, and adrenergic systems. *Bull Env Pharmacol Life Sci.* 2013;2(12):173-7.
15. Tai CJ, Wang WC, Wang CK, Wu CH, Yang MD, Chang YJ, et al. Fermented wheat germ extract induced cell death and enhanced cytotoxicity of cisplatin and 5-fluorouracil on human hepatocellular carcinoma cells. *Evi Comp Altern Med.* 2013; 56(2013): 1-9.
16. Mashour NH, Lin GI, Frishman WH. Herbal medicine for the treatment of cardiovascular disease: clinical considerations. *Arch Inter Med.* 1998;158(20):2225-34.
17. Khoshnam SE, Bahaodini AA. The effect of hydro-alcoholic extract of *Glycyrrhiza glabra* on the cardiovascular system of male rats with normal blood pressure and its interaction with cholinergic and adrenergic systems. *Phy Pharmacol.* 2013;17(3):349-358.
18. Thomford NE, Dzobo K, Chopera D, Wonkam A, Skelton M, Blackhurst D, et al. Pharmacogenomics Implications of Using Herbal Medicinal Plants on African Populations in Health Transition. *Pharmaceuticals.* 2015; 8(3): 637-63.
19. Veerappan R, Senthilkumar R. Chrysin enhances antioxidants and oxidative stress in L-NAME-induced hypertensive rats. *Inter J Nut, Pharmacol, Neurol Dis.* 2015; 5(1):128-34.
20. Chaudhary S, Dube A, Thakurdesai P, Bodhankar S, Piplani P. Pharmacological characterization of Pp-17, a α/β -adrenoceptor blocking agent with antihypertensive effect. *pharmacologia.* 2013; 4(4): 335-42.

21. Manju M, Mishra S, Toora B, Vijayakumar, Vinod R. Relationship between glycosylated hemoglobin, serum nitric oxide and mean arterial blood pressure. *Inter J Biomed Sci*. 2014; 10(4): 252-7.
22. Khoshnam SE, Maryam Farzaneh, Mehdi Valipour, Aminallah Bahaoddini, Ahmad Valipour. Review of the phytochemical, pharmacological and physiological properties of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*). *J Clin Exc*. 2015; 4(1). [In Persian]
23. Ajay M, Gilani A-uH, Mustafa MR. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. *Life Sci*. 2003; 74(5): 603-12.
24. Gharib-Naseri Mk, Gharib-Naseri Z. Antispasmodic Effect of hydroalcoholic leaf extract of licorice ileum contraction in rat. *Shahrekord J Med Sci*. 2008; 9(3):1-9. [In Persian]
25. Pilija V, Mirjana R, Brenesel MD, Popovic M, Ivetic V, Trivic S. Inhibitory effect of Ginkgo biloba extract on the tonus of the small intestine and the colon of rabbits. *Molecules*. 2010; 15(4): 2079-86.
26. Morello S, Vellecco V, Alfieri A, Mascolo N, Cicala C. Vasorelaxant effect of the flavonoid galangin on isolated rat thoracic aorta. *Life sci*. 2006; 78(8): 825-30.
27. Kim YH, Shin EK, Kim DH, Lee HH, Park JHY, Kim J-K. Antiangiogenic effect of licochalcone A. *Biochem pharmacol*. 2010; 80(8): 1152-9.
28. Chen G, Zhu L, Liu Y, Zhou Q, Chen H, Yang J. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, plays a dual role in regulating gastrointestinal motility in vitro and in vivo. *Phytother Res*. 2009; 23(4): 498-506.
29. Parisella ML, Angelone T, Gattuso A, Cerra MC, Pellegrino D. Glycyrrhizin and glycyrrhetinic acid directly modulate rat cardiac performance. *J Nutr Biochem*. 2012; 23(1): 69-75.
30. Khoshnam SE, Bahaoddini AA, Vatanparast J, Gholampour F, Khosravi AR. The effect of hydro- alcoholic extract of *glycyrrhiza glabra* on electrocardiogram and its interaction with cholinergic system of male wistar rats. *Yasuj Univ Med Sci J*. 2015; 20(4): 287-97.