

## اثرات شبه اوایین عصاره اتانولی قسمت‌های هوایی گیاه گزنه (*Urtica dioica L.*) در مدل گره دهیزی بطنی ایزوله خرگوش نقش بالقوه این گیاه در درمان آریتمی‌های فوق بطنی

وحید خوری<sup>۱</sup>، محسن نایب‌پور<sup>۲\*</sup>، عباس میرعباسی<sup>۲</sup>

۱- دانشیار، گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان، دانشکده پزشکی فلسفی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان

۲- دانشیار، گروه فارماکولوژی و سمتاناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- داشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان، دانشکده پزشکی فلسفی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان

\*آدرس مکاتبه: تهران، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۰۹۱۲۷۰۱۷۳۱۹

پست الکترونیک: m\_nayeb\_2000@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸/۱۲/۵

تاریخ دریافت: ۸/۶/۸

### چکیده

مقدمه: تاکنون داروی ایده‌آل در درمان طیف وسیع تاکی آریتمی‌های فوق بطنی تعریف نشده است. گیاهان دارویی، به علت سهولت دسترسی، کاهش عوارض جانبی و قیمت مناسب، به عنوان جایگزین‌های شایسته داروهای شیمیایی، همواره مورد توجه بوده‌اند. گیاه گزنه دارای اثرات هیپوتانسیو و اینوتrop منفی مشخص است. هدف: هدف از این بررسی (۱) تعیین اثرات عصاره اتانولی گزنه بر روی خواص پایه و کارکردی گره دهیزی بطنی و (۲) مقایسه قدرت اثر گزنه با اوایین است.

روش بررسی: در این بررسی از خرگوش‌های نر نیوزلندي (۱/۳ - ۱ کیلوگرم) استفاده شد. پروتکل‌های تحریکی<sup>۱</sup> برای بررسی خواص الکتروفیزیولوژیک در گره دهیزی بطنی ایزوله استفاده شد (n=۲۴). کلیه پروتکل‌های تحریکی در حضور و عدم حضور غلظت‌های مختلف گزنه (۰/۰۵، ۰/۰۵ و ۱ گرم در لیتر) و اوایین (۰/۱ میکرومولار) تکرار شد. تمام نتایج به صورت میانگین خطای استاندارد نشان داده شده است.

نتایج: بعد از افزایش غلظت گزنه در پرسیون قابل توجهی در خواص پایه و کارکردی گره مشاهده شد، به طوری که در شاخص‌های ونکباخ و زمان تحریک‌نایپذیری موثر و زمان تحریک‌نایپذیری کارکردی و زمان هدایت گره‌ای افزایش معنی‌داری یافت (p<0/05). علاوه بر این میزان خستگی و تسهیل افزایش معنی‌داری یافتند (p<0/05).

نتیجه‌گیری: نتایج مطرح کننده نقش بالقوه ضدآریتمی عصاره هیدروالکلی گزنه به وسیله افزایش زمان خستگی و تحریک‌نایپذیری است. الگوی شبه اوایین اثرات گزنه می‌تواند احتمالاً مکانیسم اثرات آن را در ارتباط با مهار پمپ سدیم - پتانسیم وابسته به انرژی مطرح کند. بنابراین ممکن است در درمان آریتمی‌های فوق بطنی موثر باشد.

گل واژگان: گره دهیزی - بطنی، خواص کارکردی، عصاره هیدروالکلی گزنه، آریتمی

<sup>1</sup> Wenckbach, Recovery, Facilitation, Fatigue



## مقدمه

گزنه<sup>۱</sup> گیاه علفی، چند ساله با برگ‌های سبز روشن و پوشیده از پر، که محل رویش آن شمال، شمال غرب و مرکز ایران، آذربایجان، لرستان، بوشهر، مازندران، گلستان است [۱]. اثرات دیورتیک، دفع کننده سدیم و کاهنده فشار خون قوی از انفوژیون داخل وریدی عصاره آبکی گیاه گزنه در موش صحرایی دیده شده است [۲]. در طب سنتی کشور مراکش عصاره آبکی آن جهت درمان فشار خون کاربرد دارد [۳]. در بررسی دیگری Testai اثرات اینوتروپ منفی، گشادکننده عروق و کاهنده فشار خون از عصاره آبکی و متابولی ریشه گیاه گزنه گزارش شده که مکانیسم آن از طریق افزایش نیتریک اکساید و باز کردن کانال پتاسیم بود [۴]. گیاه گزنه دارای اثرات هیپوتانسیو، برادیکاری، دیورتیک مشخص است [۲]. در موش بیهوش شده تزریق عصاره گیاه در دوز کم (۴ mg/kg/h) و زیاد (۲۴ mg/kg/h) سبب اثرات گشادکننده عروق و کاهنده فشارخون است، که در دوز بالا (۲۴ mg/kg/h) حتی سبب ایست قلبی می‌شود. علت اثرات گیاه در رابطه با اثرات مستقیم قلبی و یا اثرات غیرمستقیم کلیوی است [۴]. در بررسی‌های invitro و در مدل لانگهندروف در دوز ۱ تا ۲ گرم در لیتر گزنه سبب کاهش ضربانات قلبی و فشار پرشدن بطن چپ می‌شود. در دوز بالا (۵ g/L) سبب ایست کامل قلبی شده و مکانیسم این اثرات را در تاثیر مستقیم گزنه بر روی سلول‌های قلبی می‌دانند که غیرقابل برگشت است [۳]. ترکیبات استرویدی موجود در عصاره آلی گزنه می‌توانند سبب مهار پمپ  $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ -ATPase در سلول‌های پروستات شود [۵]. تحقیق حاضر با هدف بررسی اثرات عصاره آلی قسمت‌های هوایی گیاه گزنه و بررسی مکانیسم اثرات آن بر روی پمپ سدیم - پتاسیم وابسته به انرژی در مدل گره دهليزی - بطنی ایزوله خرگوش نر طراحی شد. نتایج این تحقیق می‌تواند علاوه بر تعیین اثرات فوق نقش عصاره گیاه را در جلوگیری و یا درمان آریتمی‌های قلبی مشخص کند.

## مواد و روش‌ها

### جمع‌آوری گیاهان

کاشت و جمع‌آوری گیاه گزنه تحت آزمایش در واحد مزروعی کاشت، داشت و برداشت گیاه اسانس در استان گلستان در حوالی شرق گرگان انجام شد. بدین ترتیب که پس از نمونه‌گیری و تعیین گونه، *Urtica dioica* (دانشکده داروسازی ساری، مازندران)، کد هریاریومی<sup>۱</sup> به آن تعلق گرفت (۱-۷۷-۵). سپس بذر گیاه جمع‌آوری و تحت شرایط مناسب کاشته شد. سرخاخه‌های هوایی (گل، دانه، برگ و ساقه) در اواخر بهار ۱۳۸۳ جمع‌آوری شد.

### نحوه تهیه عصاره

**سرخاخه‌های هوایی:** عصاره‌گیری با استفاده از روش ماسرساییون با حلال اتانول انجام شد. بدین صورت که برگ‌های خشک شده گیاه (در سایه با استفاده از جریان هوای خشک ۳۵ - ۴۰ درجه سانتی‌گراد)، به صورت پودر ریز در آورده و پس از مرطوب کردن اولیه به مدت ۵ ساعت با استفاده از روش ماسرساییون به مدت ۴۸ ساعت با هم زدن مداوم انجام شد (نسبت حلال با استفاده از محلول هیدروالکلی ۶۰ درصد از اتانول). عصاره حاصله بعد از صاف کردن (صافی سرنگی ۰/۸ میکرون)، با استفاده از دستگاه تقطیر در خلا روتاتوری اپراتور در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد تغییض شده تا مایع ژلاتینی را تشکیل دهد.

### آزمایش‌های فارماکولوژیک

کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام شد. در آزمایش‌های انجام شده از خرگوش‌های نر نژاد نیوزلندي در محدوده وزنی ۱/۵ - ۱ کیلوگرم استفاده شد که با هپارین (۵ mg/kg/IV) و پترباریتال سدیم (۳۵ mg/kg/IV) پیش درمانی شده و پس از بیهوش شدن و بعد از باز کردن قفسه سینه قلب جدا شده و گستره بافتی شامل دهلیز راست نواحی

<sup>۱</sup> *Urtica dioica*

<sup>۱</sup> Voucher

و شروع بلوک به عنوان شاخص پروتکل ونکباخ ثبت می‌شود. پروتکل ریکاوری<sup>۱</sup>: در طی این پروتکل بعد از ۱۰ تحریک پایه (BCL) یک تحریک نارس (آزمایشی) به بافت اعمال شده و پاسخ آخرین تحریک پایه نسبت به تحریک تاخیری - به صورت فاصله A2H2 (زمان هدایت) در برابر H1A2 (زمان ریکاوری) رسم می‌شود. هنگامی که یک تحریک تاخیری به گره دهیزی - بطنی وارد می‌شود گره تحریک فوق را حس کرده و به صورت افزایش در زمان هدایت و کاهش در زمان ریکاوری جواب می‌دهد، به تدریج با پیشرفت پروتکل هر چه فرکانس تحریک نارس بیشتر باشد، مدت زمان هدایت طولانی‌تر شده تا در نهایت گره دهیزی - بطنی از هدایت موج تحریکی ناتوان شده (زمان تحریک ناپذیری موثر) و ثبت از دسته هیس مشاهده نمی‌شود.

زمان تحریک ناپذیری موثر<sup>۲</sup>: طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهیزها (A1A2) قبل از آنکه به بلوک دهیزی - بطنی برسیم.

زمان تحریک ناپذیری کارکردی<sup>۳</sup>: کوتاهترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس<sup>۴</sup> که در طی یک پروتکل تحریکی به دست می‌آید.

قبل از شروع آزمایش قلب‌های موردنظر باید حداقل به مدت ۳۰ دقیقه از نظر جریان عروق کرونر، زمان انتقال دهیزی - گره‌ای و شاخص ونکباخ پایدار شده باشد.

در صورت تغییر معنی‌دار در هر یک از پارامترهای فوق قلب موردنظر کنار گذاشته می‌شود. پروتکل ونکباخ به عنوان شاخص پایداری الکتروفیزیولوژی قلب در طول آزمایش در نظر گرفته شده، این پروتکل قبل و بعد از اضافه کردن دارو و در انتهای آزمایش بعد از شستشوی قلب اجرا می‌شود و میانگین تغییرات حاصل برای نمونه‌های به کار رفته در این آزمایش حداقل  $2 \pm 7/4$  میلی‌ثانیه بود.

بر اساس آزمایش‌های مقدماتی که در طی آن اثرات عصاره اتانولی گیاه گزنه بر روی زمان ونکباخ و زمان هدایت گره‌ای و تعداد ضربانات قلب، آزمایش شد. غلظت‌های  $0/25$ ،  $0/5$  و

گره دهیزی - بطنی و سیپوم بین دهیزی را از آن جدا کرده و به کمک سوزن‌هایی بر روی یک توری داخلی تیروド در مدار داخلی ثابت کرده و توسط محلول تیرود به طور پیوسته با سرعت ۲۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه آن را تغذیه می‌کنیم. هم‌چنین با استفاده از یک کانول پرفیوژن کرونر با فشار  $80-70$  mmHg و جریان کرونر  $12-10$  ml/min برقرار شد. توسط الکترود دو قطبی از نواحی گره سینوسی - دهیزی و دسته هیس ثبت گرفته و سرعت ضربانات پایه قلب را مشخص کرده، سپس به کمک الکترود تحریکی که در حاشیه گره سینوسی دهیزی در دهیز راست قرار می‌گیرد، قلب را با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات قلب تحریک کرده و پروتکل‌های تحریکی را بعد از تطبیق قلب با محیط جدید (حداقل یک ساعت) در عدم حضور و در حضور دارو تکرار کرده و نتایج را با هم مقایسه می‌کنیم. محلول تیرود اکسیژنه شده توسط اکسیژن (۹۵ درصد) و دی‌اکسیدکربن (۵ درصد) با درجه حرارت  $37 \pm 0/1$  درجه سانتی‌گراد و  $(7/4 \pm 0/1)$  pH با حجم ۶ لیتر در یک مدار بسته توسط پمپ پریستالتیک به طور پیوسته بافت را از دو طریق تغذیه می‌کرد. محتوای محلول بر حسب میلی‌مولار شامل: (mM/L)

NaCl (۱۲۸)، KCl (۴/۷)، CaCl<sub>2</sub> (۲)، MgCl<sub>2</sub> (۱)، NaHCO<sub>3</sub> (۲۵)، NaH<sub>2</sub>Po<sub>4</sub> (۰/۷)، Dextrose (۱۱/۱).

### پروتکل‌های تحریکی مفاهیم پایه عبارتند از:

سیکل پایه<sup>۱</sup>: بنا به تعریف طولانی‌ترین فاصله دو تحریک متوالی که در خلال آزمایش به نمونه مورد نظر وارد می‌شود، معمولاً ۳۰-۵۰ ثانیه سریع تراز ضربانات خودبه‌خودی قلب مورد آزمایش انتخاب می‌شود.

سیکل نارس<sup>۲</sup>: عبارت است از ضربانی که وضعیت گره در هر موقعیت نسبت به آن سنجیده می‌شود که می‌تواند از فواصل تحریکی خیلی زیاد (BCL) تا خیلی کم<sup>۳</sup> در نوسان باشد.

پروتکل ونکباخ<sup>۴</sup>: بنا به تعریف بلوک درجه سوم دهیزی - گره‌ای ناشی از افزایش در سرعت تحریک دهیزها اطلاق شده

<sup>1</sup> Recovery

<sup>2</sup> Effective refractory period =ERP

<sup>3</sup> Functional refractory period =FRP

<sup>4</sup> H1H2

<sup>1</sup> Basic cycle length = BCL

<sup>3</sup> AV-ERP

<sup>2</sup> Premature cycle

<sup>4</sup> Wenckbach cycle length

که افزایش فوق از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.05$ ). زمان هدایت گره دهیزی - بطی (AH)  $1/04 \pm 36/5$  میلی ثانیه در حالت کنترل بود که بعد از اضافه کردن غلظت  $0/25$  گرم در لیتر گزنه به  $0/85 \pm 41/7$  و بعد از اضافه کردن غلظت  $0/5$  گرم در لیتر به  $1/19 \pm 46/5$  رسید که در هر دو حالت معنی دار بود ( $p < 0.05$ ). زمان هدایت حداقل<sup>1</sup> به صورت معنی داری افزایش پیدا کرد ( $p < 0.05$ ). در صورتی که زمان هدایت حداقل<sup>2</sup> افزایش غیر معنی داری نشان داد (جدول شماره ۳). همچنین آنالیز منحنی ریکاوری با استفاده از مدل تک توانی<sup>۳</sup> بیانگر افزایش معنی دار ثابت زمانی ریکاوری (τ) در غلظت  $0/5$  گرم در لیتر است ( $p < 0.05$ ) و شکل شماره ۱). بنابراین این نتایج بیانگر اثرات وایسته به سرعت عصاره گزنه و اثرات تقریباً یکنواخت آن در سرعت های پایین و بالای تحریکات قلبی است. این اثر به صورت انتقال به سمت بالا منحنی ریکاوری تظاهر پیدا کرد.

نتایج حاصل از اضافه کردن اوبائین با غلظت  $0/1$  میکرومولار بیانگر این نکته است که اوبائین در غلظت به کار رفته سبب افزایش معنی داری در شاخص های زمان هدایت دهیزی - بطی، زمان تحریک ناپذیری موثر، زمان تحریک پذیری کارکردی و ونکباخ شد و اثرات آن بر روی مسیر آهسته و مسیر سریع است. عصاره اتانولی گیاه گزنه توانست اثرات مهاری متغیری در مقایسه با اوبائین ایجاد کند به عنوان مثال اثرات دیسانت عصاره اتانولی گیاه گزنه (غلظت ۱ گرم در لیتر) بر روی پارامتر مدت زمان ونکباخ،  $43$  درصد بیشتر از اوبائین است (جدول شماره ۴). مقایسه اثرات عصاره اتانولی گیاه گزنه با اوبائین بیانگر آن است که این گیاه در ارتباط با زمان تحریک ناپذیری موثر افزایش یافته ولی افزایش فوق کمتر از اوبائین است (جدول شماره ۴). عصاره گزنه سبب افزایش میزان تسهیل می شود. مقادیر تسهیل از  $1/1 \pm 3/2$  به  $6/2 \pm 12/5$  افزایش معنی دار یافت ( $p < 0.05$ ). همچنین اجرای پروتکل خستگی در حضور عصاره اتانولی گزنه سبب افزایش میزان خستگی شد. به طوری که در غلظت  $0/5$  گرم در لیتر میزان خستگی از  $1 \pm 2/5$  به  $5/9 \pm 10/3$  افزایش معنی دار یافت ( $p < 0.05$ ) شکل شماره ۲).

۱ گرم در لیتر عصاره اتانولی گیاه گزنه جهت آزمایش های بعدی انتخاب شد.

طراحی آزمایش شامل مراحل کنترل و دارو در ۲ سری به صورت جداگانه بود، در مرحله کنترل، پروتکل های تحریکی در حضور تیروود انجام شد، سپس در سری اول عصاره اتانولی گیاه گزنه ( $0/25$  و  $0/5$  گرم در لیتر) به صورت تراکمی به مدار اضافه شد، که به مدت حداقل ۱۵ دقیقه در تماس با قلب بود ( $N=14$ ). در سری دوم غلظت  $0/1$  میکرومولار اوبائین جهت مقایسه با گزنه تکرار شد ( $N=10$ ).

جهت رقیق کردن عصاره اتانولی گیاه گزنه از حلال تیروود استفاده شد. تمام نتایج به صورت میانگین خطای استاندارد نشان داده شده است. جهت مقایسه بین گروه کنترل و دارو، از آزمون wilcoxon signed ranks test و در چند گروه از تست آنالیز واریانس استفاده شد. آنالیز منحنی های غیرخطی نیز با کمک نرم افزار Statgraph و تکنیک Marquardt انجام شد.

## نتایج

آزمایش های فیتوشیمیایی بر روی گیاه گزنه برای تعیین مقدار پلی ساکاریدها، استرول ها با استفاده از روش های اسپکتروفوتومتری انجام شد (جدول شماره ۱). علاوه بر کروماتوگرافی لایه نازک<sup>۱</sup> تست های خلوص عصاره (مواد خارجی، باقی مانده خشک و باقی مانده غیرقابل حل در آب و اسید) انجام شد نتایج فوق بیانگر بیشترین میزان استروییدها و تانن در عصاره اتانولی برگ گیاه گزنه است.

گزنه در غلظت های  $0/25$  و  $1$  گرم در لیتر سبب افزایش معنی دار AH، WBCL، ERP شد، که بیشترین اثرات در غلظت  $1$  گرم در لیتر مشاهده شد (جدول شماره ۲) مطابق جدول شماره ۱ گزنه در غلظت  $0/25$  گرم در لیتر سبب افزایش  $15/2$  میلی ثانیه و در غلظت  $0/5$  گرم در لیتر سبب افزایش  $29/7$  میلی ثانیه در زمان ونکباخ شد که هر دو تفاوت فوق معنی دار بود ( $p < 0.05$ ) و شکل شماره ۱). همچنین زمان و FRP و ERP توسط غلظت های مختلف گزنه افزایش یافت

<sup>1</sup> TLC

<sup>1</sup> AHmin

<sup>2</sup> AHmax

<sup>3</sup> Monoexponential



جدول شماره ۱- نتایج آنالیز فیتوشیمیایی عصاره اتانولی قسمت‌های هوایی گزنه استرویدها و تانن به عنوان مهم‌ترین اجزا تشکیل‌دهنده عصاره است.

| Test Sample           | Alkaloids | Steroids | Tannins | Flavonoids | Carotenoids | Saponin |
|-----------------------|-----------|----------|---------|------------|-------------|---------|
| Urtica dioica (leave) | -         | ++       | ++      | +          | +           | +       |

جدول شماره ۲- اثرات غلظت‌های مختلف عصاره اتانولی گیاه گزنه بر روی پارامترهای پایه گره دهیزی بطنی

| FRP(msec)   | ERP(msec)   | WBCL(msec)  | AH(msec)   |                               |
|-------------|-------------|-------------|------------|-------------------------------|
| ۱۵۶/۱±۱۵/۸  | ۱۱۷/۷±۱۲/۸  | ۱۳۷±۰/۹۱    | ۳۶/۵± ۱/۰۴ | کنترل                         |
| ۱۷۰/۸±۱۷/۷* | ۱۳۷/۴±۲۵/۱* | ۱۵۲/۲±۲/۶۵* | ۴۱/۷±۰/۸۵  | گزنه با غلظت ۰/۲۵ گرم در لیتر |
| ۱۷۸±۱۱*     | ۱۳۰±۱۲/۵*   | ۱۶۶/۷±۱/۳۷* | ۴۶/۵±۱/۱۹* | گزنه با غلظت ۰/۵ گرم در لیتر  |
| ۱۸۲/۵±۱۳/۴* | ۱۳۴±۲۴*     | -           | ۵۲/۱±۲/۱*  | گزنه با غلظت ۱ گرم در لیتر    |

تست آماری مورد استفاده آنالیز واریانس غیر نرمال است.

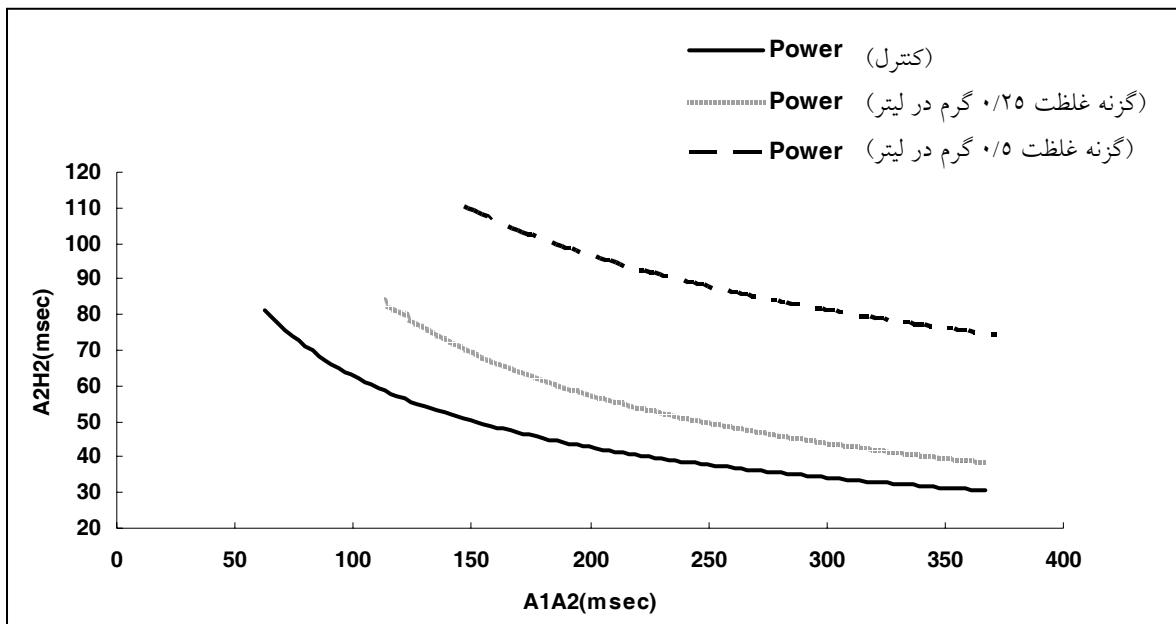
در مقایسه با کنترل  $p < 0.05$  میلی‌ثانیه: msec

ERP: مدت زمان تحریک ناپذیری موثر

AH: مدت زمان هدایت دهیزی گره‌ای

FRP: مدت زمان تحریک ناپذیری کارکردی

WBCL: مدت زمان ونکباخ



شکل شماره ۱- اثرات غلظت‌های ۰/۰۵ و ۰/۲۵ گرم در لیتر عصاره اتانولی گیاه گزنه بر روی منحنی ونکباخ گره دهیزی بطنی. گزنه سبب انتقال به سمت بالا و راست منحنی ونکباخ می‌شود که بیانگر اثرات مهاری گزنه است. A1A2: زمان بین دو تحریک متواالی، A2H2: مدت زمان هدایت گره‌ای.



جدول شماره ۳- اثرات غلظت‌های مختلف عصاره اتانولی گیاه گزنه بر روی پارامترهای منحنی ریکاوری

| کنترل             | گزنه (۰/۰۵ g/l) | گزنه (۰/۲۵ g/l) | گزنه (۰/۰۵ g/l) | گزنه (۰/۰۵ g/l) |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| AH min(msec)      | ۴۱/۱±۱۰/۳       | ۵۱/۲±۱۳/۵*      | ۵۲±۱۲/۱*        | ۶۲±۱۵/۵*        |
| AH max(msec)      | ۸۷/۱±۲۴/۶       | ۸۷/۶±۱۹/۴       | ۱۲۵±۵±۳۰/۴      | ۱۲۵±۱۲/۹        |
| $\tau_{recovery}$ | ۳۶/۵±۷/۴        | ۳۴/۵±۹/۵        | ۵۳/۴±۱۴/۴*      | ۳۸/۶±۲۰         |

میلی ثانیه: \*p<۰/۰۵ در مقایسه با کنترل msec

wilcoxon signed ranks test: تست آماری مورد استفاده

AH min: حداقل میزان هدایت در سرعت‌های آهسته ضربانات قلبی

AH max: حداقل میزان هدایت در سرعت‌های سریع ضربانات قلبی

$\tau_{recovery}$ : ثابت زمانی ایجاد منحنی ریکاوری

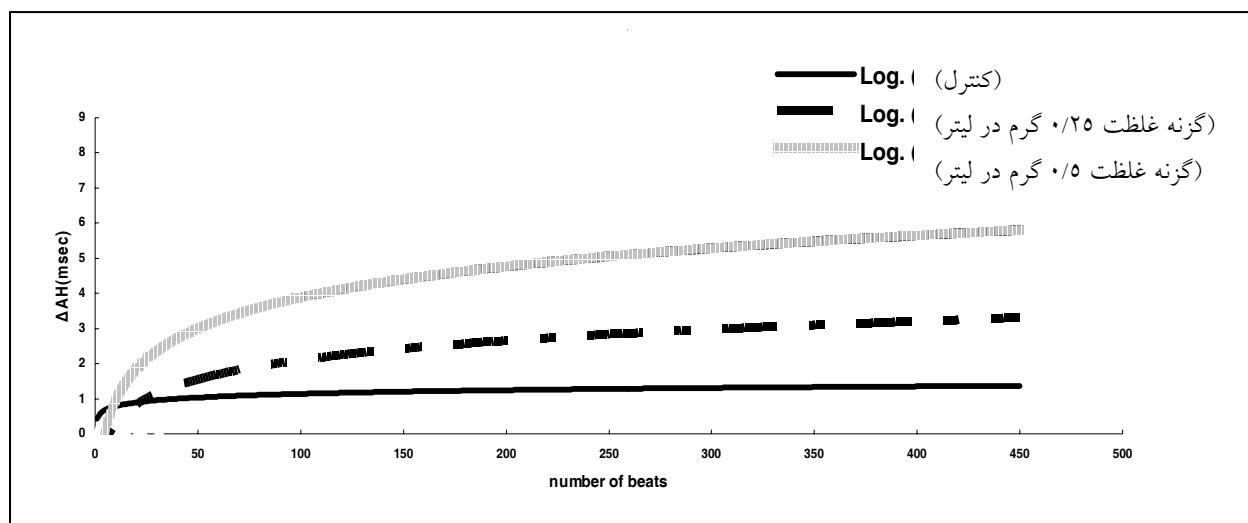
جدول شماره ۴- مقایسه اثرات عصاره اتانولی گیاه گزنه (غلظت ۰/۰۵ گرم در لیتر) و اوپریون (غلظت ۰/۱ میکرومولار) بر روی پارامترهای پایه گره دهیزی بطنی

| FRP(msec)  | ERP(msec)   | WBCL(msec)  | AH(msec)   | کنترل                      |
|------------|-------------|-------------|------------|----------------------------|
| ۱۵۶/۱±۱۵/۸ | ۱۱۷/۷±۱۲/۸  | ۱۳۷±۰/۹۱    | ۳۶/۵±۱/۰۴  |                            |
| ۱۷۸±۱۱*    | ۱۳۰±۱۲/۵*   | ۱۶۶/۷±۱/۳۷* | ۴۶/۵±۱/۱۹* | گزنه با غلظت ۰/۰۵ گرم/لیتر |
| ۱۶۰/۷±۵/۴  | ۱۰۲/۴±۳/۸   | ۱۴۰/۱±۶/۸   | ۴۴/۳±۳/۲   | کنترل                      |
| ۱۷۳±۸/۷    | ۱۲۸/۶±۱۱/۸* | ۱۶۰/۰±۱۱/۵* | ۵۴/۳±۳/۳** | اوپرین ۰/۱ میکرومولار      |
| ۷۸+        | ۵۶-         | ۴۳+         | .          | ۳ گزنه (درصد)              |

Δ گزنه: اختلاف اثرات اوپرین با عصاره اتانولی گیاه گزنه با غلظت ۰/۰۵ گرم در لیتر بر حسب درصد. به عنوان مثال AH ۴۰+AH درصد به این معنی است که اثرات گزنه ۴۰ درصد بیشتر از اوپرین در افزایش AH است (+) به معنی اثرات بیشتر و - به معنی اثرات کمتر گزنه نسبت به اوپرین است. \*

msec: میلی ثانیه: \*p<۰/۰۵, \*\*p<۰/۰۱ در مقایسه با کنترل

wilcoxon signed ranks test: تست آماری مورد استفاده



شکل شماره ۲- اثرات غلظت‌های ۰/۰۵ و ۰/۲۵ گرم در لیتر عصاره اتانولی گیاه گزنه در افزایش خستگی (AH). عصاره اتانولی گیاه گزنه سبب افزایش خستگی می‌شود.

## بحث

ابتدا بی گره دانست. اثرات گزنه در افزایش خستگی را می‌توان تاییدی در نقش این گیاه در جلوگیری از آریتمی تلقی کرد، در پروتکل خستگی نمونه بافتی با سرعت‌های مختلف مشابه تاکی آریتمی فوق بطنی تحریک می‌شود. افزایش خستگی بیانگر کاهش تحریک‌پذیری سلول‌های دیستال گره و افزایش نقش محافظتی گره دهلیزی - بطنی است. خستگی را به علت زمان تحریک‌نایپذیری طولانی سلول‌های کامپکت نود در قسمت دیستال گره دهلیزی - بطنی می‌دانند [۸]. در مورد مکانیسم خستگی تئوری‌های مختلفی مطرح شده است که با توجه به عدم شناخت دقیق مکانیسم این پدیده موارد زیر را می‌توان به عنوان مهم‌ترین احتمال در توجیه مکانیسم خستگی گره‌ای برشمود:

۱- تجمع داخل سلولی کلسیم در اندامک‌های داخل سلولی و در نتیجه آهسته شدن سرعت افزایش فاز بالا رونده (صفر) پتانسیل عمل.

۲- تجمع خارجی سلولی  $K^+$

۳- افزایش کلسیم داخل سلولی و افزایش مقاومت بین سلولی<sup>۱</sup>

۴- تجمع آدنوزین داخل سلولی

۵- تجمع پدیده ریکاوری ناقص کانال‌های کلسیم ناشی از تحریک تاخیری در طی تحریکات متوالی [۱۱]. در بررسی‌های گذشته اثرات گزنه را به عنوان مهارکننده پمپ  $Na^+-K^+-ATPase$  و مشابه اویانین دانسته‌اند [۵]. افزایش خستگی بیانگر تاثیر عصاره اتانولی گیاه گزنه در قسمت دیستال و بر روی سلول‌های گره‌ای (N) در قسمت کامپکت نود است، مهار پمپ سدیم - پتانسیم وابسته به انرژی را نیز به عنوان مکانیسم محتمل خستگی مطرح می‌کنند [۸]، بنابراین ممکن است گزنه با مهار این پمپ سبب افزایش خستگی شده باشد.

مکانیسم ایجاد تحریک‌نایپذیری در سلول‌های گره دهلیزی - بطنی هم‌چنان ناشناخته باقی مانده است [۹]. نقش جریان‌های کلسیم و سدیم و پتانسیم در ایجاد تحریک‌نایپذیری در سلول‌های گره دهلیزی - بطنی مطرح است [۱۰]. با توجه به اثرات مهاری عصاره اتانولی گیاه گزنه می‌توان اثرات این گیاه را بر روی جریان‌های فوق‌الذکر محتمل دانست. در بررسی‌های

<sup>۱</sup> Gap Junction

به طور کلی نتایج این بررسی نشان می‌دهد که عصاره گزنه در یک مدل غیروابسته به غلظت (۰/۰۵ و ۱ گرم در لیتر) و وابسته به سرعت سبب مهار پارامترهای الکتروفیزیولوژیک پایه (FRP, AH, WBCL, ERP) و وابسته به سرعت گره دهلیزی - بطنی می‌شود. اثرات گزنه در مقایسه با اویانین بیشتر بوده و الگوی مهاری پمپ سدیم - پتانسیم وابسته به انرژی را نشان می‌دهد. گره دهلیزی - بطنی به عنوان مرکز کنترل آریتمی‌های فوق بطنی با مکانیسم ناشناخته است. عملکرد اصلی گره در تاخیر هدایت ایمپالس ناشناخته بوده و با مکانیسم‌های مختلف توجیه می‌شود [۱۱]. بررسی حاضر بیانگر اثرات دورمتوتروپیک منفی گزنه به صورت افزایش مدت زمان هدایت و ونکباخ و تحریک‌نایپذیری گره‌ای است. بررسی‌های قبلی در مورد اثرات اینوتروپ و کرونوتروپ منفی گیاه گزنه تاییدکننده نتایج بررسی حاضر است [۲,۳,۴,۵]. بررسی‌های اخیر نشان داده‌اند که منحنی هدایت گره دهلیزی بطنی از دو قسمت کاملاً مجزا تشکیل شده است. قسمت صاف منحنی در ضربانات آهسته دهلیزی بیانگر هدایت در مسیر سریع و قسمت با شیب تند منحنی در ضربانات سریع دهلیزی بیانگر هدایت در مسیر آهسته است [۶]. با توجه به شکل یک، اثرات گیاه بیانگر تاثیر دپرسانت عصاره گزنه بر روی مسیر سریع (قسمت ابتدای منحنی) نسبت به مسیر آهسته (شیب تند منحنی) است. با توجه به جدول شماره ۳ افزایش معنی‌دار مقدار هدایت حداقل منعکس‌کننده اثرات گیاه بر روی مسیر سریع (سلول‌های ترانزیشنال قسمت قدامی کامپکت نود<sup>۱</sup>) است در حالی که افزایش غیر معنی‌دار مدت زمان هدایت حداقل بیانگر تاثیر نسبی عصاره گیاه در مسیر آهسته و سلول‌های ترانزیشنال قسمت خلفی گره است.

بررسی‌های قبلی بیانگر نقش سلول‌های ترانزیشنال قسمت پروگزیمال گره در مکانیسم ایجاد تسهیل است [۷]، اثرات معنی‌دار این گیاه را در افزایش میزان تسهیل می‌توان به علت احتمال تاثیر عصاره اتانولی گیاه گزنه در قسمت پروگزیمال یا

<sup>۱</sup> Compact Node



بنابراین می تواند پتانسیل ضد آریتمی بیشتر و با عوارض کمتر در مقایسه با اویائین داشته باشد.

### نتیجه گیری

این بررسی برای اولین بار توانست نقش عصاره اتانولی گیاه گزنه را در مکانیسم محافظتی گرہ دھلیزی بطنی در برابر آریتمی های فوق بطنی نشان دهد. نتایج بررسی بیانگر اثرات غیرانتخابی گیاه در مسیرهای سریع و آهسته است که به صورت افزایش وابسته به سرعت پارامترهای پایه و کارکردی (تسهیل و خستگی) ظاهر شد. تحقیقات بیشتر جهت شناخت مکانیسم سلولی عملکرد عصاره اتانولی گیاه گزنه و تاثیر سیستم های مختلف بر عملکرد گرنه لازم است.

### تشکر و قدردانی

مجریان تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان جهت تصویب و در اختیار گذاشتن اعتبار جهت انجام آن اعلام می نمایند. همچنین از آقای دکتر سلیمانی جهت تهیه عصاره و از آقای مهدی تمدنی زاهدی جهت انجام آزمایش ها قادر دانی می شود.

مختلفی اثرات ضد آریتمی های فوق بطنی از اویائین نشان داده شده است [۱۲]. اویائین عمدتاً از طریق مهار پمپ Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase سبب افزایش تحریک ناپذیری موثر گرہ دھلیزی - بطنی شده و مدت زمان غیر فعال شدن کانال های سدیم را نیز طولانی می کند [۱۲]. با توجه به نقش شناخته شده گزنه در مهار پمپ سدیم - پتاسیم وابسته به انرژی الگوی یکسان اثرات اویائین و عصاره هیدروالکلی گزنه می تواند احتمال موثر بودن این گیاه را در درمان فیبریلاسیون دھلیزی مطرح کند.

نقش سلول های قسمت پروگزیمال گرہ در مدت زمان تحریک ناپذیری موثر و سلول های قسمت دیستال گرہ در مدت زمان تحریک ناپذیری کارکردی توسط آقای بیت و همکاران ثابت شده است [۹]. مقایسه اثرات عصاره هیدروالکلی گزنه و اویائین بیانگر آن است که اثرات گزنه در شاخص تحریک ناپذیری کارکردی بیشتر از اویائین است. سلول های کامپکت نود و سلول های ترانزیشنال قسمت قدامی آن در مکانیسم زمان تحریک ناپذیری کارکردی مطرح هستند [۶]. لذا می توان نتیجه گیری کرد که نقش این گیاه در مقایسه با اویائین عمدتاً در سلول های قسمت دیستال و سلول های کامپکت نود مطرح است تا در قسمت پروگزیمال گرہ دھلیزی بطنی،

### منابع

1. Zargari A. Herbal drugs. Fifth eds, vol 4 TUS publication institute. 1994, pp: 418- 9.
2. Tahri A, et al. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *Journal of Ethnopharmacol.* 2000; 73: 95 - 100.
3. Ziyyat A, et al. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacol.* 1997; 58, 45 - 54.
4. Testai L, Chericoni S, Calderone V, Wencioni G, Nierip Cardiovascular effects of *urtica dioica* root extracts. *Invitro and in vivo pharmacological studies.* *J. of Ethnopharmacol.* 2002; 81: 105 - 9.
5. Hirano T, Homma M, Oka K. Effects of stinging nettle root extracts and their steroidial
- components on the Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> ATPase of benign prostatic hyperplasia. *Planta Med.* 1994; 60 (1): 30 - 3.
6. Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R. Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function in rabbit. *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14 (12): 1342 - 50.
7. Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, et al. Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: role of proximal AV node. *Am. J. Physiol.* 1997; 273 (42): H1658 - H1668.
8. Billette J, Shrier A. Atrioventricular nodal activation and functional properties. In Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell*



to Bedside. WB Saunders, Philadelphia. 1995, pp: 216 - 28.

**9.** Billette J, Nattle S. Dynamic behavior of the atrioventricular node: a functional model of in interaction between recovery, facilitation and fatigue, *J. Cardiovascular. Electrophysiol.* 1994; 90 - 102.

**10.** Hoshino K, Anumonwo J, Delmar M, Jalife J. Wenckebach periodicity in single atrioventricular

nodal cells from the rabbit heart. *Circulation.* 1990; 82: 2201 - 16.

**11.** Meijler Fl, Janse MJ. Morphology and electrophysiology of the mammalian Atrioventricular node. *Physiol. Rev.* 1998; 68 (2): 608 - 47.

**12.** GLITSCH, HG. Electrophysiology of the Sodium-Potassium- atpase in cardiac cells. *Physiol. Rev.* 2001; 814: 1791 – 826.

