مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۶، شماره ۳، بهار ۱۳۸٤

اثرات عروقی وابسته و غیروابسته به اندوتلیوم فلاونوئید کوئرستین در آئورت سینه‌ای موش صحرایی دیابتی

مهرداد روغنی[*۱] (Ph.D)، توراندخت بلوچ‌نژاد مجرد[۲] (Ph.D)

۱- دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: کوئرستین یکی از فلاونوئیدهای رایج مواد غذایی محسوب می‌شود که دارای اثرات متعدد و مطلوب بر سیستم قلب و گردش خون شامل گشاد کنندگی عروق مقاومتی و هدایتی می‌باشد. با توجه به این‌که در دیابت قندی تغییرات عملکردی اندوتلیوم، موجب افزایش پاسخ‌گویی عروقی به آگونیست‌های منقبض‌کننده می‌گردد، هدف تحقیق حاضر بررسی نقش اندوتلیوم در بروز اثرات گشادکنندگی عروقی کوئرستین در موش‌های دیابتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم شدند. برای دیابتی نمودن حیوانات از داروی استرپتوزوتوسین (STZ) به‌صورت داخل‌صفاقی به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. میزان وزن و گلوکز سرم حیوانات در هفته قبل بررسی و در طی هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی اندازه‌گیری شد. بعلاوه پاسخ‌گویی انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین و پاسخ نمونه‌ها به اثر گشادکنندگی کوئرستین پس از گذشت یک ماه ثبت شد.

یافته‌ها: پس از گذشت ۴ هفته، اضافه نمودن فلاونوئید کوئرستین به حمام بافتی از غلظت‌های ۰/۱ میکرومولار تا ۱۰ میلی‌مولار به‌طور معنی‌دار موجب ایجاد یک پاسخ رلاکسیون وابسته به دوز در حلقه‌های پیش منقبض شده با نورآدرنالین و کلرور پتاسیم در هر دو گروه کنترل و دیابتی در نمو نه‌های دارای اندوتلیوم گردید ($P<0.01$). هم‌چنین با حذف مکانیکی اندوتلیوم حلقه‌های آئورتی نیز این پاسخ گشادشدگی بر اثر کوئرستین کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان داد، ولی در غلظت‌های برابر با یا بیش‌تر از ۰/۵ و ۵ میلی‌مولار از کوئرستین به‌ترتیب در مورد نورآدرنالین و کلرور پتاسیم این وابستگی به اندوتلیوم مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی می‌توان گفت که فلاونوئید کوئرستین دارای اثرات گشادکنندگی عروقی وابسته و غیروابسته به اندوتلیوم می‌باشد که این به میزان غلظت فلاونوئید بستگی دارد.

واژه‌های کلیدی: کوئرستین، آئورت سینه‌ای، اندوتلیوم، دیابت قندی، موش صحرایی

مقدمه

فلاونوئیدها شامل کوئرستین در زمره فراوان‌ترین پلی‌فنل‌های مشتق از گیاهان محسوب می‌شوند که اثربخشی آن‌ها در کنترل و درمان هیپرتانسیون، بیماری ایسکمیک قلبی، نارسایی احتقانی قلب، هیپرلیپیدمی (به‌ویژه هیپرکلسترولمیا)، آترواسکلروز، اختلالات انعقادی خون، نوروپاتی دیابتی، نکروز بافتی، هیپرگلیسمی ناشی از دیابت و ضایعات بافتی ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن مورد تأیید قرار گرفته است [۱۳،۱۰]. بعلاوه مشخص شده است که کوئرستین پاسخ انقباضی القا شده بر اثر اضافه نمودن آگونیست‌های

* نویسنده مسئول. تلفن: ۸۸۹۶۴۷۹۲-۰۲۱، داخلی ۲۳۳ یا ۲۴۷، نمابر: ۸۸۹۶۶۳۱۰-۰۲۱، E-mail: mehjour@yahoo.com

تاریخ دریافت:۸۳/۱۰/۲۶ ؛ تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۲/۱۶

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

غیراختصاصی نظیر کلرور پتاسیم و آگونیست‌های اختصاصی نظیر نورآدرنالین و فنیل افرین را کاهش می‌دهد و یک اثر گشادکنندگی عروقی در عروق هدایتی و مقاومتی بدن به وجود می‌آورد [۷،۸،۹،۲،۵]. در این خصوص Ajay و همکاران (۲۰۰۳) مشخص نمودند که در موش‌های صحرایی نرمال، اثر گشادکنندگی عروقی کوئرستین در غلظت‌های پائین وابستگی زیادی را به عوامل شیمیایی آزاد شده از سلول‌های اندوتلیوم شامل نیتریک اکسید و پروستاگلاندین‌های با خاصیت گشادکنندگی رگ نشان می‌دهد ولی در غلظت‌های بالاتر این، فلاونوئید با اعمال اثر مستقیم بر سلول‌های عضلانی صاف جداره عروق نیز می‌تواند اثرات گشادکنندگی عروقی خود را ایجاد نماید [۲].

از طرف دیگر در بیماری دیابت قندی که یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز محسوب می‌شود [۱۸] و در مدل تجربی آن (القا شده توسط استرپتوزوتوسین) مشخص شده است که با گذشت زمان، توانایی اندوتلیوم برای آزاد نمودن مواد گشادکننده عروقی نظیر نیتریک اکسید و پروستاگلاندین‌های با خاصیت گشادکنندگی کاهش می‌یابد [۱،۳،۴،۶،۱۲،۱۴]. لذا با توجه به اهمیت فلاونوئیدها در درمان عوارض عروقی حاصل از بیماری‌های متابولیک نظیر دیابت قندی [۱۰]، بر آن شدیم تا نقش اندوتلیوم را در بروز اثرات گشادکنندگی عروقی کوئرستین در حلقه‌های ایزوله آئورت سینه‌ای موش صحرایی در مدل تجربی دیابت قندی مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

در این بررسی از موش‌های صحرایی نر سفید نژاد Wistar (انستیتو پاستور، تهران) به تعداد ۲۲ سر در محدوده وزنی ۲۷۵-۲۳۵ گرم در شروع بررسی استفاده گردید. تمام حیوانات در آزمایشگاه حیوانات دانشکده پزشکی در دمای ۲°C ± ۲۱ در گروه‌های ۴-۳تایی در هر قفس قرار داده شدند. در ضمن حیوانات آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش دسترسی داشتند. به منظور حصول حالت سازش با محیط، تمامی آزمایشات پس از گذشت حداقل ۱۰ روز پس از استقرار حیوانات به انجام رسید. پس از این زمان، حیوانات به طور تصادفی به دو گروه کنترل (۱۰) و تجربی (۱۲) تقسیم شدند. مدل تجربی دیابت قندی نوع ۱ (دیابت وابسته به انسولین) در موش صحرایی نر با یک بار تزریق داخل صفاقی STZ به میزان ۶۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن [۲۳] ایجاد گردید و از سرم فیزیولوژی سرد به عنوان حلال STZ استفاده شد. ملاک دیابتی بودن حیوانات، میزان گلوکز سرم بالاتر از ۲۵۰ mg/dl بود. از جمله پارامترهای مورد بررسی در این تحقیق، میزان وزن و گلوکز سرم حیوانات در هفته قبل بررسی و در طی هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی بود. برای تهیه سرم، خون با استفاده از لوله موئینه از شبکه رتروارویتال چشم جمع‌آوری شد و پس از سانتریفوژ نمودن، نمونه سرم جدا سازی گردید. میزان گلوکز سرم با استفاده از روش آنزیمی گلوکزاکسیداز (شرکت زیست شیمی، تهران) و با استفاده از اسپکتروفتومتر (اسپکترونیک ۲۰، آمریکا) در طول موج ۵۲۰ نانومتر طبق دستورالعمل موجود انجام پذیرفت. بعلاوه ثبت پاسخ‌گویی انقباضی و گشادشدگی حلقه‌های آئورت سینه‌ای به کلرور پتاسیم، نورآدرنالین و کوئرستین در حضور و عدم حضور اندوتلیوم پس از گذشت یک ماه انجام پذیرفت.

در پایان آزمایشات، حیوانات با اتر بی‌هوش شده، پس از باز نمودن قفسه سینه، آئورت سینه‌ای جدا شد و در داخل محلول کربس (که به‌طور مداوم به‌داخل آن گاز کربوژن با ترکیب ۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی‌اکسیدکربن دمیده می‌شد) قرار گرفت. ترکیب شیمیایی محلول کربس مورد استفاده در تمام آزمایش‌ها به قرار زیر بود (برحسب میلی‌مولار)[۱]:

NaCl ،۱۱۸/۵ ؛KCl ،۴/۷۴ ؛$CaCl_2$ ،۵/۲ ؛$MgSO_4$ ،
$NaHCO_3$ ،۱/۱۸ ؛KH_2PO_4 ،۲۴/۹ ؛Glucose ،۱/۱۸ ۱۰

در داخل محلول کربس سرد، آئورت به دقت از بافت پیوندی اطراف پاک شده، سپس به حلقه‌هایی به طول حدوداً ۴ (۵-۳) میلی‌متر تقسیم می‌گردید. برای حصول اطمینان از سلامت آندوتلیوم در حلقه‌های دارای اندوتلیوم، پس از ایجاد

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

انقباض با غلظت ۶-۱۰ مولار نورآدرنالین، استیل کولین با غلظت ۵-۱۰ مولار به حمام بافت اضافه می‌شد [۲]. مشاهده پاسخ شل‌شدگی بیش‌تر از ۳۰٪ در حلقه‌های آئورت به‌عنوان ملاک سالم بودن اندوتلیوم در نظر گرفته شد. برای حذف اندوتلیوم به روش مکانیکی، یک میله نازک شیشه‌ای وارد لومن رگ شد و حرکات چرخشی ملایم به مدت ۳۰ ثانیه اعمال گردید. عدم مشاهده پاسخ شل‌شدگی به‌دنبال اضافه نمودن استیل کولین (۵-۱۰ مولار) در نمونه‌های پیش منقبض شده با نورآدرنالین (۶-۱۰ مولار) نشان‌دهنده حذف فیزیولوژیک اندوتلیوم در نظر گرفته شد [۲]. برای ثبت پاسخ‌گویی حلقه‌های آئورتی، نمونه‌ها به کمک سیم‌های پلاتینی L شکل که به‌موازات هم قرار می‌گرفتند از یک طرف به قلاب فلزی و از طرف دیگر به ترانس‌دیوسر ایزومتریک F-60 (شرکت نارکو، آمریکا) متصل می‌شدند. سیگنال در ابتدا به کوپلر تقویت کننده و از آن‌جا به بورد آنالوگ به دیجیتال کامپیوتر (شرکت بهینه آرمان، تهران) منتقل می‌گردید. در ضمن برای ثبت و آنالیز داده از نرم‌افزار فیزیوگراف (نسخه ۱) همین شرکت استفاده گردید. در این بررسی کشش اولیه و استراحتی (Resting tension) اعمال شده به حلقه‌های آئورتی، ۲ گرم بود [۱]. پس از اعمال این کشش، ۶۰ تا ۹۰ دقیقه به بافت اجازه داده می‌شد تا وضعیت ثابت و پایدار پیدا کند. محلول کربس داخل حمام بافت هم حداکثر هر ۳۰ دقیقه یک‌بار تعویض می‌شد. در ضمن تمام آزمایشات انقباضی در مورد نورآدرنالین در حضور تیمولول (۱ میکرومولار)، ایمی‌پرامین (۱ میکرومولار)، و پردنیزولون (۱ میکرومولار) برای حذف اثرات تداخلی بتا-آدرنوسپتورها، جذب نورونی آگونیست در محل پایانه و جذب غیرنورونی آن به انجام رسید [۲۳].

پس از حصول حالت تعادل، حلقه آئورتی دارا و یا فاقد اندوتلیوم در معرض یک غلظت بالا از کلرور پتاسیم (۸۰ میلی‌مولار) قرار می‌گرفت و پس از رسیدن به حداکثر پاسخ انقباضی، کوئرستین از کم‌ترین تا بیش‌ترین غلظت به صورت تجمعی و افزایش یابنده (۰/۱ میکرومولار تا ۱۰ میلی‌مولار) اضافه گردید تا حداکثر پاسخ رفع انقباضی حاصل شود. سپس بافت به مدت حداقل نیم ساعت برای ۴-۳ بار با محلول کربس شستشو داده شد و پس از اطمینان از حصول ثبات پاسخ بافتی، در معرض غلظت یک میکرومولار نورآدرنالین و پس از ایجاد حداکثر پاسخ انقباضی، مجدداً در معرض همان غلظت‌ها از کوئرستین قرار گرفت. میزان پاسخ رلاکسیون در نهایت به صورت درصدی گزارش گردید. از نظر آماری نیز تمامی نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. برای مقایسه نتایج هر پارامتر در بین گروه‌ها از آزمون Student's t-test و Repeated measure ANOVA مربوطه استفاده گردید. بعلاوه سطح معنی‌دار $P<0.05$ برای تمامی آنالیزها در نظر گرفته شد.

نتایج

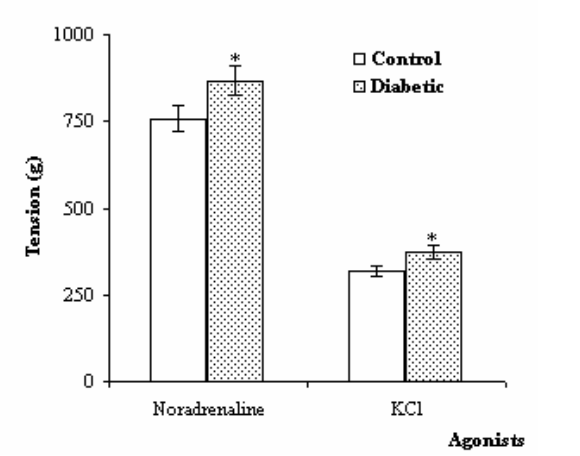
از نظر وزن، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها در هفته قبل از بررسی یافت نشد. بعلاوه، در موش‌های دیابتی یک کاهش معنی‌دار در وزن در هفته‌های دوم و چهارم نسبت به هفته قبل از بررسی مشاهده گردید ($P<0.01$, $P<0.05$). در خصوص میزان گلوکز سرم، افزایش معنی‌دار این پارامتر در موش‌های دیابتی در هفته‌های دوم و چهارم ($P<0.001$) در مقایسه با هفته قبل از بررسی مشاهده گردید.

از نظر پاسخ‌گویی عروقی به آگونیست‌های انقباضی، اضافه نمودن آگونیست اختصاصی نورآدرنالین (۱ میکرومولار) به حمام بافتی یک تانسیون حداکثر برابر با ۷۵۸/۲۳±۳۶/۷ و ۸۶۷/۱۷±۴۱/۱ گرم را به‌ترتیب در حلقه‌های آئورتی دارای اندوتلیوم در دو گروه کنترل و دیابتی به‌وجود آورد (شکل ۱)، که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p<0.05$). با اضافه شدن دوزهای تجمعی کوئرستین، یک پاسخ رلاکسیون وابسته به دوز در نمونه‌های دارای اندوتلیوم در هر دو گروه مشاهده گردید (شکل 2A). بعلاوه اختلاف موجود بین دو گروه کنترل و دیابتی در مورد این نمونه‌ها فقط در غلظت‌های کوئرستین بالاتر ار ۱۰۰ میکرومولار، معنی‌دار بود؛ بدین صورت که پاسخ رلاکسیون در گروه دیابتی کم‌تر از گروه کنترل بود. از طرف دیگر در نمونه‌های فاقد اندوتلیوم

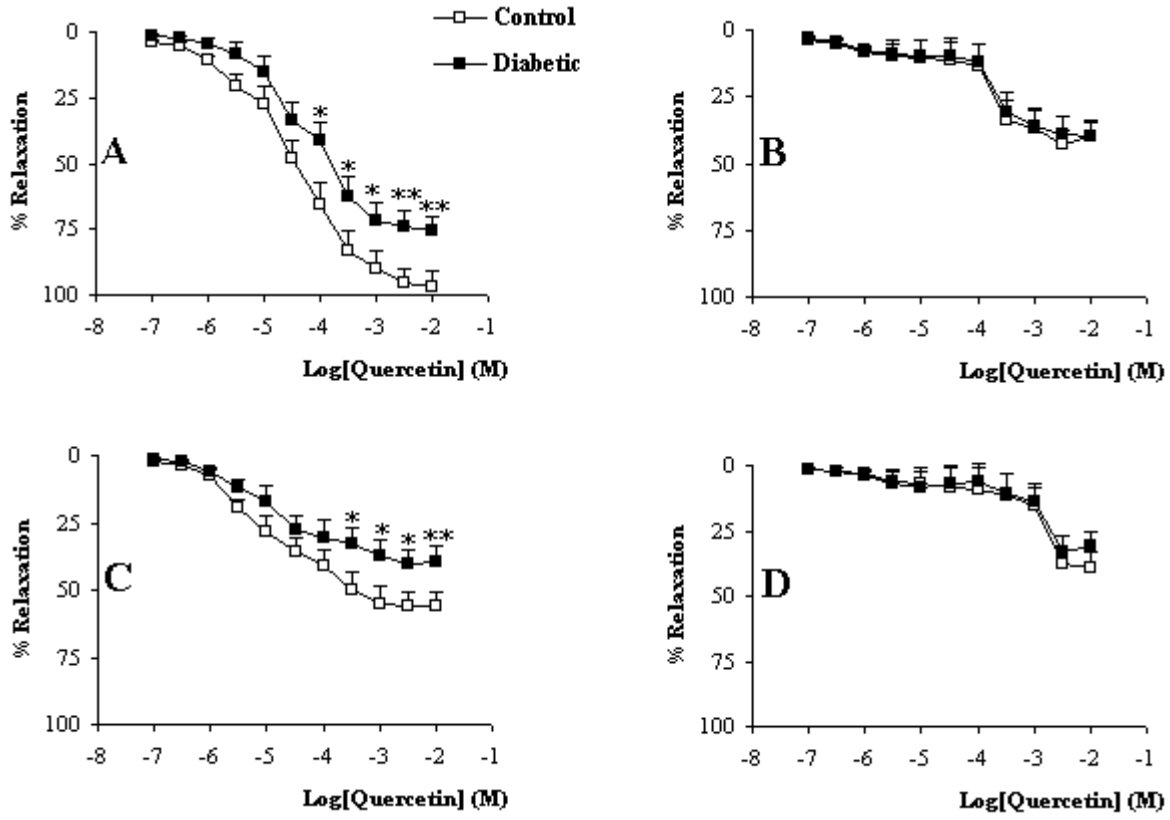
[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

پاسخ رلاکسیون به کوئرستین به‌طور بارز فقط در غلظت‌های بیش‌تر از ۰/۵ میلی‌مولار فلاونوئید مشاهده گردید و اختلاف معنی‌دار بین دو گروه کنترل و دیابتی به‌دست نیامد (شکل ۲B).

اضافه نمودن کلرور پتاسیم (۸۰ میلی‌مولار) به حمام بافتی، یک تانسیون حداکثر برابر با ۹/ ۱۵± ۳۱۷/۲ و ۲۱/۱±۳۷۴/۱ گرم را به‌ترتیب در حلقه‌های آئورتی دارای اندوتلیوم در دو گروه کنترل و دیابتی به‌وجود آورد (شکل ۱) که اختلاف موجود از نظر آماری معنی‌دار بود ($p<0.05$). با اضافه شدن دوزهای تجمعی کوئرستین، یک پاسخ رلاکسیون وابسته به دوز در نمونه‌های دارای اندوتلیوم در هر دو گروه مشاهده گردید (شکل ۲C). بعلاوه اختلاف موجود بین دو گروه کنترل و دیابتی در مورد این نمونه‌ها فقط در غلظت‌های کوئرستین بالاتر از ۰/۵ میلی‌مولار معنی‌دار بود، بدین صورت که پاسخ رلاکسیون در گروه دیابتی کم‌تر از گروه کنترل بود. از طرف دیگر در نمونه‌های فاقد اندوتلیوم، پاسخ رلاکسیون به کوئرستین به‌طور بارز فقط در غلظت‌های بیش‌تر از ۵ میلی‌مولار فلاونوئید مشاهده گردید و اختلاف معنی‌دار بین دو گروه کنترل و دیابتی به‌دست نیامد (شکل ۲D).



شکل ۱. شکل، پاسخ انقباضی حلقه‌های ایزوله آئورت سینه‌ای موش صحرایی را به نورآدرنالین (۱ میکرومولار) و کلرور پتاسیم (۸۰ میلی‌مولار) در دو گروه کنترل و دیابتی پس از گذشت یک ماه نشان می‌دهد. * $P<0.05$



شکل ۲. شکل پاسخ رفع انقباضی وابسته به غلظت حلقه‌های آئورت سینه‌ای موش صحرایی را به فلاونوئید کوئرستین در نمونه‌های دارای اندوتلیوم (A و C) و فاقد اندوتلیوم (B و D) پیش منقبض شده با نورآدرنالین (A و B) با غلظت یک میکرومولار و کلرور پتاسیم (C و D) با غلظت ۸۰ میلی‌مولار در دو گروه کنترل و دیابتی پس از گذشت یک ماه نشان می‌دهد. (* $P<0.05$, ** $P<0.01$)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

بحث و نتیجه‌گیری

هدف اصلی تحقیق حاضر بررسی نقش اندوتلیوم در بروز اثرات گشادکنندگی عروقی کوئرستین در موش‌های دیابتی شده بود. در این رابطه مشخص گردید که پاسخ‌گویی انقباضی حلقه‌های آئورتی دارا و فاقد اندوتلیوم به نورآدرنالین و کلرور پتاسیم در موش‌های دیابتی یک‌ماهه بیش‌تر از موش‌های نرمال بوده، فلاونوئید کوئرستین یک پاسخ رلاکسیون وابسته به غلظت را در نمونه‌های پیش منقبض شده و دارای اندوتلیوم در هر دو گروه کنترل و دیابتی به‌وجود می‌آورد و با حذف اندوتلیوم، پاسخ رلاکسیون القا شده بر اثر این فلاونوئید فقط در غلظت‌های بالاتر آن به‌وجود می‌آید.

مکانیسم‌های متفاوتی در ایجاد اختلال در ساختمان و عملکرد عروق خونی در دیابت دخالت دارند، که در نهایت منجر به افزایش پاسخ‌گویی عروقی به آگونیست‌های انقباضی می‌گردند. در این خصوص در بیماری دیابت قندی ظرفیت آندوتلیوم عروق در سنتز گشادکننده‌های عروقی مانند پروستاسایکلین و نیتریک اکسید کاهش یافته و تنگ‌کننده‌های عروقی نظیر اندوتلین به میزان بیش‌تری تولید می‌گردند [۱۷،۱۹،۲۲]. هر چند که در مورد نقش هیپرگلیسمی در بروز عوارض ماکروواسکولار در حالت دیابت قندی شواهد قطعی وجود ندارد، ولی برخی از شواهد تحقیقاتی موجود، هیپرگلیسمی [۲۲] و تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از آن را دلیل اصلی بروز این عوارض می‌دانند [۱۱،۲۱].

در این تحقیق، فلاونوئید کوئرستین به صورت وابسته به غلظت، پاسخ گشادشدگی حلقه‌های آئورتی ایزوله را در موش‌های نرمال و دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین به‌وجود آورد، که در ارتباط با این اثر چندین مکانیسم گزارش شده است. از یک طرف اثر فلاونوئید به تولید ماده میانجی نیتریک اکسید در سلول‌های اندوتلیال عروقی وابسته است [۲]. در همین ارتباط مشخص شده است که اثر این فلاونوئید مستقل از آنزیم‌های گوانیلات سیکلاز و فسفودی‌استراز به انجام می‌رسد [۵،۱۵،۱۶]. از طرف دیگر شواهدی دال بر این موضوع یافت می‌شود که اثر عروقی این فلاونوئید به محصولات تولید شده از راه سیکلواکسیژناز (پروستاگلاندین‌ها) به‌ویژه پروستاسیکلین PGI2 وابستگی زیادی نشان می‌دهد. بعلاوه گزارشاتی مبنی بر اثر وابسته به اندوتلیوم کوئرستین در برخی بسترهای عروقی نظیر آئورت و مزانتر یافت می‌شود [۵]. در بررسی حاضر مشخص شد که فقط در غلظت‌های پائین کوئرستین، این وابستگی به حضور اندوتلیوم مشاهده می‌شود و در غلظت‌های بالاتر فلاونوئید می‌تواند عضله صاف عروقی را به طور مستقیم تحت تأثیر قرار دهد. به همین دلیل نیز پاسخ گشادشدگی به فلاونوئید کوئرستین در حلقه‌های آئورتی فاقد اندوتلیوم فقط در غلظت‌های بالاتر مشاهده شد که این در بررسی Ajay و همکاران (۲۰۰۳) در موش‌های صحرایی نرمال نیز تا حدودی به‌دست آمده بود [۲]. هم‌چنین در بررسی حاضر به‌نظر می‌آید که ظرفیت اندوتلیوم عروقی برای آزاد نمودن مواد گشادکننده عروقی در حالت دیابت به میزان کم‌تر تحت تأثیر قرار گرفته باشد که علت اصلی آن کوتاه بودن مدت دیابتی بودن حیوان می‌باشد. در این ارتباط مشخص شده است که در موش‌های دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین به گذشت حداقل ۳-۲ ماه نیاز می‌باشد تا اختلالات عملکردی اندوتلیوم خود را به‌طور بارز نشان دهد و در هفته‌های اولیه القا دیابت فقط شروع تغییرات را خواهیم داشت [۲۰،۲۳] که این در تحقیق حاضر نیز به‌دست آمد. در بررسی حاضر هم‌چنین مشخص گردید که پاسخ گشادشدگی به کوئرستین در حلقه‌های پیش منقبض شده با نورآدرنالین بیش‌تر از حلقه‌های منقبض شده با کلرور پتاسیم می‌باشد که بر اساس نظر Chan و همکاران (۲۰۰۰) این موضوع عمدتاً به حساسیت بیش‌تر حلقه‌های آئورتی به آگونیست اختصاصی آدرنالین در مقایسه با اثر عمومی‌تر و غیراختصاصی کلرور پتاسیم نسبت داده می‌شود [۵].

به طور کلی نتیجه‌گیری می‌شود که فلاونوئید کوئرستین یک پاسخ گشادکنندگی عروقی را در مراحل اولیه بیماری دیابت قندی در موش صحرایی ایجاد می‌نماید و بروز این پاسخ وابستگی زیادی را به حضور اندوتلیوم در غلظت‌های

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

پائین نشان می‌دهد و در غلظت بالا بروز این پاسخ احتمالاً بدون دخالت عوامل مشتق از اندوتلیوم به انجام می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه شاهد (تهران) در سال ۱۳۸۲ می‌باشد. در ضمن نویسندگان، مراتب تشکر وافر خود را از همکاری صمیمانه سرکار خانم انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد اعلام می‌دارند.

منابع

[1] Abebe W, Harris KH, MacLeod KM. Enhanced contractile responses of arteries from diabetic rats to alpha 1-adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. J Cardiovasc Pharmacol, 1990; 16(2):239-48.

[2] Ajay M, Gilani AU, Mustafa MR. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. Life Sci, 2003; 74(5):603-12.

[3] Beatrix S, Toth M, Somogyi A. Role of endothelin-1 in diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev, 1998; 14(2):171-5.

[4] Ceriello A, dello Russo P, Amstad P, Cerutti P. High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress. Diabetes, 1996; 45(4):471-7.

[5] Chan EC, Pannangpetch P, Woodman OL. Relaxation to flavones and flavonols in rat isolated thoracic aorta: mechanism of action and structure-activity relationships. J Cardiovasc Pharmacol, 2000; 35(2):326-33.

[6] Chang KC, Chung SY, Chong WS, Suh JS, Kim SH, Noh HK, et al. Possible superoxide radical-induced alteration of vascular reactivity in aortas from streptozotocin-treated rats. J Pharmacol Exp Ther, 1993; 266(2):992-1000.

[7] Chen CK, Pace-Asciak CR, Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. Gen Pharmacol, 1996; 27(2):363-6.

[8] Duarte J, Perez Vizcaino F, Utrilla P, Jimenez J, Tamargo J, Zarzuelo A. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. Gen Pharmacol, 1993; 24(4):857-62.

[9] Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. Am J Physiol, 1993; 265(2 Pt 2):H774-8.

[10] Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. Food Chem Toxicol, 1995; 33(12):1061-80.

[11] Giugliano D, Ceriello A, Paoliss G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetic Care, 1996; 19(3):257-67.

[12] Hayoz D, Ziegler T, Brunner HR, Ruiz J. Diabetes mellitus and vascular lesion. Metabolism, 1998; 47(12 Suppl 1):16-9.

[13] Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen Elderly study. Lancet, 1993; 342(8878):1007-11.

[14] Honing Honing ML, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ES, Rabelink TJ. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev, 1998; 14(3):241-9.

[15] Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complication in diabetes mellitus. J Mol Med, 1998; 76(1):21-31.

[16] Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, et al. Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC inhibitor. Science, 1996; 272(5262):728-31.

[17] Karasu C, Altan VM. The role of endothelial cells on the alterations in vascular reactivity induced by insulin-dependent diabetes mellitus: effects of insulin treatment. Gen Pharmacol, 1993; 24(3):743-55.

[18] Lavine SJ, Gellman SD. Treatment of heart failure in patients with diabetes mellitus. Drugs, 2002; 62(2):285-307.

[19] Luscher TF, Barton M. Biology of endothelium. Clin Cardiol, 1997; 20(11 Suppl 2):II-3-10.

[20] MacLeod KM, McNeill JH. Alpha adrenoceptor mediated responses in aorta from three month streptozotocin diabetic rats. Proc West Pharmacol Soc, 1982; 25:245-7.

[21] Oberley LW. Free radicals and diabetes. Free Radic Biol Med, 1988; 5(2):113-24.

[22] Poston L. Endothelial control of vascular tone in diabetes mellitus. Diabetologia, 1997; 40 Suppl 2:S113-4.

[23] Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Vaez-Mahdavi MR, Roghani-Dehkordi F. Mechanisms underlying quercetin-induced vasorelaxation in aorta of subchronic diabetic rats: an in vitro study. Vascul Pharmacol, 2004; 42(1):31-5.

[24] Zhu BH, Guan YY, Min J, He H. Contractile responses of diabetic rat aorta to phenylephrine at different stages of diabetic duration. Acta Pharmacol Sin, 2001; 22(5):445-9.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]