Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۷، شماره ۲، پائیز و زمستان ۸۲

اثر ضد انقباضی برگ مو *Vitis vinifera* بر رحم جدا شده موش صحرایی

محمد کاظم غریب ناصری ، پروین احسانی

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

چکیده

برگ مو یا انگور (*Vitis vinifera* از تیره Vitaceae) در طب سنتی جهت درمان اسهال استفاده می‌شود ولی مطالعه بالینی و یا حیوانی در باره اثرات آن بر رحم انجام نشده است. عملکرد مهاری عصاره برگ مو بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم و استیل‌کولین در ایلئوم موش صحرایی گزارش شده است. هدف تحقیق حاضر، بررسی اثر عصاره آبی الکلی برگ مو بر فعالیت مکانیکی رحم موش صحرایی باکره در حضور بعضی از محرکهای عضله صاف رحم (کلرور پتاسیم و اکسی‌توسین) می‌باشد. بدین منظور از برگ مو به روش خیساندن با الکل ۷۰٪ پس از ۷۲ ساعت عصاره گیری شد. رحم موشهای صحرایی بالغ باکره در حمام بافت حاوی محلول دیژالون (De Jalon) با دمای ۳۰ °C قرار گرفتند. انقباضات رحم تحت نیم گرم کشش اولیه به روش ایزومتریک اندازه‌گیری شد. در این تجربه اثر کلرور پتاسیم (٦٠mM) و اکسی توکسین (٤mU/ml) به تنهایی و در حضور غلظتهای مختلف عصاره (۰/۵ ، ۱ ، ۲، ٤ و ۸ mg/ml) بررسی شد. درصد تغییرات نیروی انقباضی و یا نیروی انقباضی برحسب گرم به ازاء ۱۰۰mg بافت محاسبه شد. نتایج نشان می‌دهند که عصاره بصورت وابسته به غلظت، انقباض رحم ناشی از کلرور پتاسیم را کاهش می‌دهد ($P<0.0001$). آنتاگونیست رسپتورهای β آدرنرژیک (پروپرانولول ۱μM) تغییری در انقباض ناشی از کلرور پتاسیم ایجاد نکرد و عملکرد مهاری عصاره در حضور پروپرانولول نیز همچنان وجود داشت. هم چنین انقباض رحم ناشی از اکسی‌توسین (٤mU/ml) بوسیله غلظت ٤mg/ml عصاره بصورت قابل ملاحظه کاهش یافت ($P<۰/۰۰۰۱$). بر اساس نتایج بدست آمده می‌توان پیشنهاد نمود که، عصاره آبی الکلی برگ مو احتمالاً بدون فعال کردن رسپتورهای آدرنرژیک و از طریق مهار کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ موجب کاهش و مهار انقباض ناشی از کلرور پتاسیم و اکسی‌توسین در رحم موش صحرایی می‌شود.

واژه‌های کلیدی : برگ مو، رحم موش صحرایی، کلرور پتاسیم، اکسی توسین، کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ

مقدمه

انگور یا مو (*Vitis vinifera*) از خانواده Vitaceae گیاهی است که منشاء آنرا آسیای میانه می‌دانند [۱]. میوه آن به سه حالت نارس (غوره)، رسیده و خشک شده (کشمش) استفاده خوراکی دارد [۲]. برگ آن در بعضی از کشورها از جمله ایران به مقدار کم در رژیم غذایی (دلمه برگ مو) مصرف می‌شود. در کتب گیاهان دارویی در مورد خواص برگ مو یا انگور اشاره شده است که از جمله آنها می‌توان به اثرات ضد اسهال، ضد استفراغ و ضد واریس اشاره نمود

www.SID.ir

Archive of SID

[۲]. از جمله ترکیبات مهم آن می‌توان به وجود فلاوونوئیدها (مانند quercetin) ، پروآنتوسیانیدینها و ترکیبات غیر فلاوونوئیدی (مانند وینیفرینها و resveratol) اشاره کرد [۳]. در مورد خواص عصاره دانه انگور و حتی پوست میوه آن مطالعات زیادی انجام شده است. همچنین این گیاه را برای ایجاد دیورز و درمان نقرس و یرقان مفید می‌دانند [۲]. اخیراً نیز گزارش شده است که پروسیانیدینهای موجود در عصاره دانه انگور، آئورت جدا شده انسان را به صورت وابسته به غلظت شل می‌کند [٤]. اثرات حفاظتی پروسیانیدینهای دانه انگور در برابر استرس اکسیداتیو [٥]، کاتاراکت [٦]، سرطان پستان و کولون [۷] و نیز اثر افزایش قدرت آنتی اکسیدانی پلاسما [۸] نیز گزارش شده است. علاوه بر این نشان داده شده است که عصاره بدون الکل پوست میوه انگور متسع کننده عروق و کم کننده فشار خون است [۹]. همچنین عصاره آبی الکلی برگ مو قادر به مهار انقباضات ناشی از کلرور پتاسیم و استیل‌کولین در ایلئوم موش صحرایی [۱۰] بوده و نیروی انقباضی و ضربان قلب جدا شده قورباغه را کاهش می‌دهد ولی این اثر مهاری در قلب، نتیجه عملکرد کولینرژیکی مواد درون عصاره نیست زیرا آتروپین قادر به مهار این اثر نبوده است [۱۱]. مفید بودن عصاره برگ انگور در درمان عدم کفایت مزمن وریدی (chronic venous insufficiency) در انسان نیز گزارش شده است [۱۲]. علاوه براین، اثر بهبود دهنده عصاره برگ مو در نفروتوکسیکوزیس ناشی از citrinin در موش کوچک آزمایشگاهی تأیید شده است [۱۳]. با توجه به سهل الوصول‌تر بودن برگ انگور در مقایسه با دانه آن و نیز وجود بعضی ترکیبات مشابه در این دو بخش گیاه لذا هدف این تحقیق تعیین اثر عصاره آبی الکلی برگ مو بر انقباضات ناشی از بعضی از محرکهای شناخته شده در رحم موش صحرایی باکره می‌باشد

مواد و روش‌ها

الف ـ تهیه عصاره :

برگهای انگور در فروردین ماه پس از خشک کردن در سایه آسیاب شده و بصورت پودر ریز درآمد. پودر برگ به مدت ۷۲ ساعت در الکل ۷۰٪ و در دمای اتاق خیسانده [١٤] و هر روز در چند نوبت مخلوط بهم زده شد. سپس، مخلوط از کاغذ صافی واتمن شماره ۱ عبور داده و محلول عصاره روی سطح شیشه گسترده گردید تا حلال در دمای اتاق تبخیر شود. با تراشیدن عصاره خشک شده از سطح شیشه، پودر عصاره بدست آمد که تا زمان استفاده در دمای ٤ °C نگهداری گردید.

ب ـ حیوانات و آماده سازی رحم :

موشهای ماده باکره بالغ و جوان از نژاد Sprague-Dawley تهیه شده از دانشکده پزشکی شیراز با محدوده وزنی ١٨٤ تا ٢١٨ گرم در دمای ۲۰±۲ °C و شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. موشها دسترسی آزاد به غذا و آب داشتند. گروهی از موشها که برای آزمایش اثرات اکسی‌توسین بر رحم در نظر گرفته شده بودند ٢٤ ساعت قبل از آزمایش یک تزریق زیر جلدی از استروژن (پریمارین ۱mg/kg) دریافت کردند [١٥]. موشها با زدن ضربه به پشت گردن کشته شده و حدود ۱cm از یکی از دو شاخ رحم جدا گردید و درون حمام بافت (۱۰ml) حاوی محلول دیژالون (De Jalon) قرار داده شد. ترکیب این محلول بر حسب میلی مول در لیتر شامل: NaCl(١٥٤) ، KCl (٥/٦٣) ، $CaCl_2$(٠/٦٤) ، (٥/٩٥) $NaHCO_3$ ، (٢/٧٧) گلوکز می‌باشد [١٦] . حبابهای کوچک اکسیژن ضمن جریان دائمی خود و اکسیژنه کردن محلول سبب یکنواختی غلظت مواد اضافه شده به حمام بافت می‌گردید. رحم تحت نیم گرم کشش اولیه ، مدت ٦٠

www.SID.ir

Archive of SID

دقیقه دوره سازگاری را گذرانده که طی آن هر ۲۰ دقیقه محلول حمام تعویض می‌شد. انقباضات رحم بوسیله ترانس دیوسر ایزومتریک (Dynamometer UF1 Pioden Control Ltd) و با کمک دستگاه ثبات (Harvard Universal Oscillograph) ثبت می‌شد. در پایان آزمایش، وزن بافت پس از جذب آب اضافی مورد استفاده، دقیقاً اندازه‌گیری می‌شد. درصد تغییرات نیروی انقباضی و یا مقدار نیروی انقباضی بافت در شرایط مختلف به ازاء ۱۰۰mg بافت محاسبه و نتایج بصورت mean±SEM ارائه شد. حداکثر دوره اثر دادن مواد مختلف ۳ دقیقه و فاصله زمانی بین مراحل مختلف ۱۰ دقیقه بشرط برگشت تون بافت به حد پایه و استراحت بود. علت استفاده از محلول دیژالون با دمای ۳۰ °C در این تجربه، کمتر بودن غلظت کلسیم این محلول و لذا کاهش فعالیت خود بخودی بافت رحم و جلوگیری از تداخل اثرات مواد بکار رفته با انقباضات ریتمیک رحم بود [۱۷]. حلال عصاره و سایر مواد بکار رفته، محلول دیژالون بود تا از تغییر غلظت یونهای محلول حمام جلوگیری شود. منظور از غلظت مواد در تمام متن، غلظت نهایی مواد مختلف در حمام بافت است.

ج ـ مواد مصرفی :

نمکهای استفاده شده در این تجربه محصول شرکت مرک (آلمان)، پروپرانولول محصول شرکت Zenca Pharma (انگلستان)، اکسی‌توسین محصول شرکت Weimer Pharma (آلمان) و استروژن یا Permarin محصول شرکت Wyeth-Ayerst کانادا بودند

د ـ تجزیه و تحلیل آماری :

نتایج تحقیق با استفاده از آزمونهای آماری ANOVA و t-test مقایسه شده و اختلاف نتایج گروهها با مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ اختلاف معنی دار تلقی شد. منظور از n در نمودارها، تعداد موشهای صحرای در هر مرحله از تحقیق می‌باشد.

نتایج

۱- اثر عصاره بر انقباض رحم ناشی از کلرور پتاسیم :

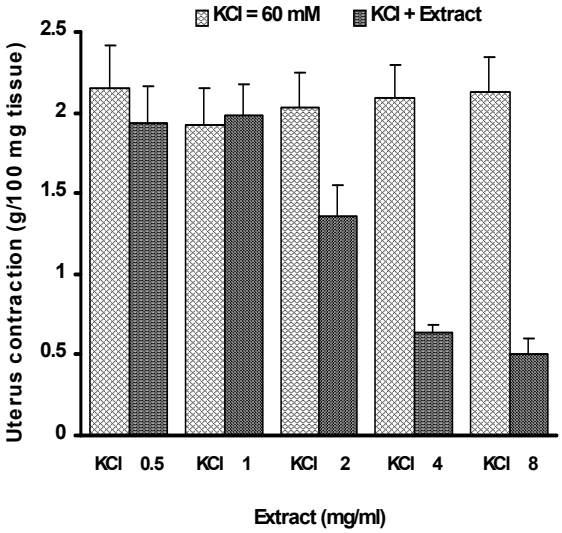
ابتدا طی دو مرحله جداگانه و به فاصله ۱۰ دقیقه، تأثیر ۳ دقیقه حضور کلرور پتاسیم با غلظت ٦٠mM [۱۸] ثبت گردید تا از تکرار پذیر بودن انقباض، مشابه بودن مقدار انقباض و پایدار بودن آن طی حضور ۳ دقیقه‌ای کلرور پتاسیم اطمینان حاصل شود. در مرحله بعد و پس از ۱۰ دقیقه استراحت، مجدداً کلرور پتاسیم با همان غلظت برای مدت ۱ دقیقه به حمام بافت اضافه شد. سپس در مراحل مختلف، عصاره با غلظتهای نهایی مختلف (۰/۵ ، ۱، ۲، ٤ و ٨ mg/ml) به حمام بافت اضافه شد. دوره اثر هر غلظت عصاره ۲ دقیقه بود و پس از شستشوی بافت و استراحت ۱۰ دقیقه‌ای، کلرور پتاسیم و غلظت بعدی عصاره اضافه شد. همانطوریکه در نمودار ۱ مشاهده می‌شود کلرور پتاسیم (٦٠mM) طی چندین بار استفاده مکرر انقباضاتی را ایجاد کرده است که اختلاف معنی‌داری با هم ندارند و لذا اثرات مهاری مشاهده شده نتیجه خستگی عضله صاف رحم نبوده است. همچنین این انقباضات بوسیله غلظتهای مختلف عصاره بصورت وابسته به غلظت کاهش یافته است ($P<0.0001$). نمودار ۲، درصد اثر مهاری غلظتهای مختلف عصاره بر انقباض رحم ناشی از کلرور پتاسیم را نشان می‌دهد. مقایسه آماری با استفاده از آزمون t-test نیز نشان می‌دهد که به جز غلظتهای ۰/۵ و ۱ mg/ml سایر غلظتها اختلاف معنی‌داری با یکدیگر دارند (مقدار P به ترتیب کمتر از ۰/۰۱ ، ۰/۰۰۱ و ۰/۰۵).

۲- اثر عصاره قبل از تأثیر کلرور پتاسیم :

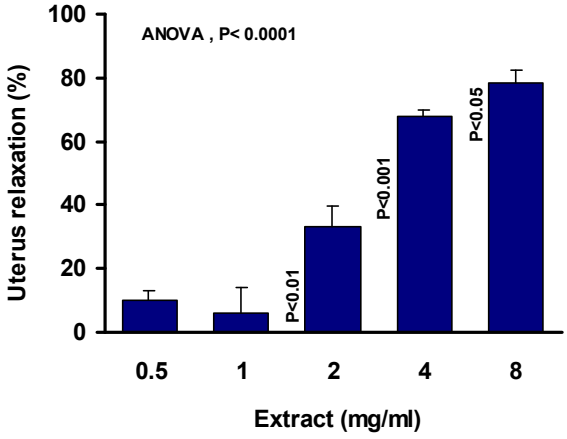
در این مرحله بافت رحم به ترتیب مورد تأثیر کلرور

www.SID.ir

Archive of SID

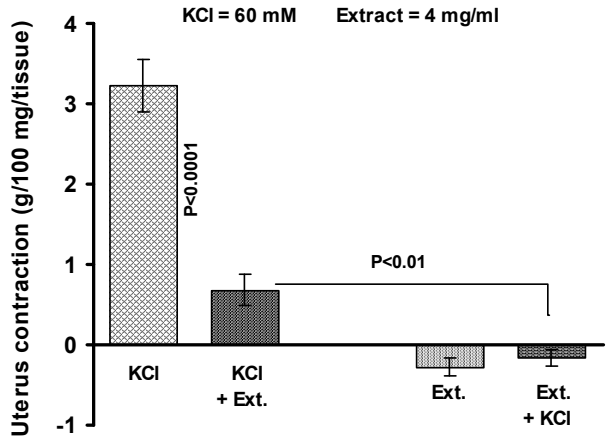


نمودار ۱ ـ اثر غلظتها مختلف عصاره آبی الکلی برگ مو بر انقباضات ناشی از کلرور پتاسیم (۶۰ mM) در رحم موش صحرایی. مقدار P از طریق آزمون ANOVA برای اثر عصاره کوچکتر از P<0.0001 و n = ۸–۱۱ می‌باشد.



نمودار ۲ ـ مقایسه درصد اثر مهاری غلظتهای مختلف عصاره آبی الکلی برگ مو بر انقباضات ناشی از غلظت ۶۰ mM کلرور پتاسیم در رحم موش صحرایی (n = ۸–۱۱).

پتاسیم (۶۰mM) و سپس عصاره (۴mg/ml) قرار داده شد. پس از شستشو و ۱۰ دقیقه استراحت، این بار ابتدا عصاره (۴mg/ml) بمدت ۲ دقیقه بر بافت اثر داده شد و سپس ۲ دقیقه کلرور پتاسیم (۶۰mM) به حمام اضافه شد. همانطوریکه در نمودار ۳ دیده می‌شود، در مرحله اول عصاره سبب کاهش نیروی انقباضی ناشی از کلرور پتاسیم شده (P<۰/۰۰۱) و در مرحله دوم عصاره به تنهایی سبب شلی مختصری در بافت شد ولی بشدت مانع از بروز انقباض ناشی از کلرور پتاسیم (۶۰mM) گردیده است. بعبارت دیگر عصاره آبی الکلی برگ مو سبب مهار انقباض ناشی از کلرور پتاسیم نیز شده است.



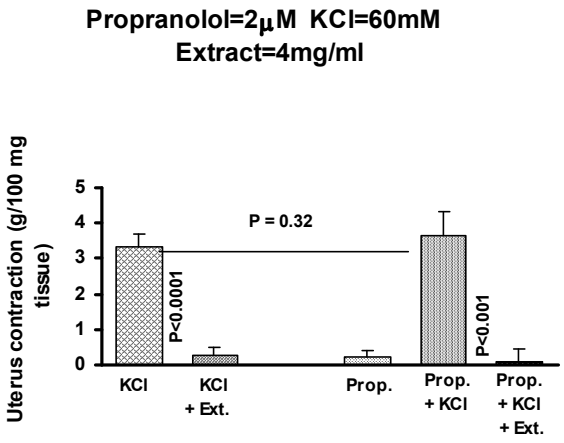
نمودار ۳ ـ اثر عصاره آبی الکلی برگ مو (۴ mg/ml) بعد و قبل از تأثیر انقباضی کلرور پتاسیم (۶۰ mM) بر رحم موش صحرایی (n = ۸).

۳- تأثیر حضور پروپرانولول بر عملکرد مهاری عصاره:

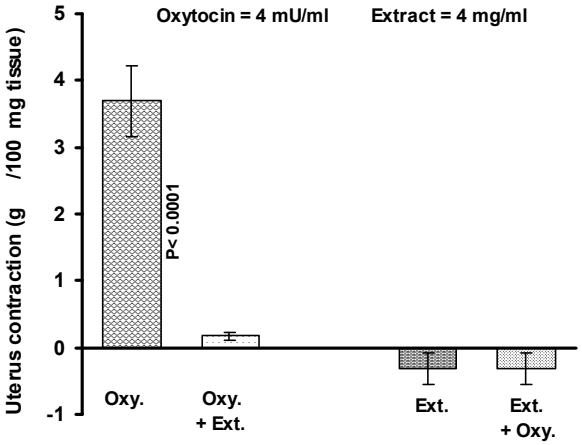
در این مرحله ابتدا انقباض ناشی از کلرور پتاسیم (۶۰mM) و تأثیر غلظت ۴mg/ml عصاره ثبت گردید. پس از شستشو و دادن استراحت به رحم به ترتیب و بصورت متوالی و بدون شستشوی بافت، پروپرانولول با غلظت ۱µM [۱۹] به مدت ۱ دقیقه، کلرور پتاسیم (۶۰mM) به مدت ۱ دقیقه و عصاره (۴mg/ml)به مدت ۲ دقیقه بر بافت اثر داده شد. همانطوریکه در نمودار ۴ مشاهده می‌شود، پروپرانولول افزایش قابل ملاحظه‌ای در تون رحم ایجاد نکرده و اضافه کردن کلرور پتاسیم به حمام بافت موجب انقباض رحم گردیده است که با انقباض حاصل از کلرور پتاسیم بدون حضور پروپرانولول تفاوت معنی‌داری ندارد (P = ۰/۳۲).

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ٤ ـ مقایسه اثر عصاره آبی الکلی برگ مو (٤ mg/ml) بر انقباض رحم موش صحرایی ناشی از غلظت ٦٠ mM کلرور پتاسیم در غیاب و نیز در حضور غلظت ١ μM پروپرانولول (n = ٨).



نمودار ٥ ـ مقایسه اثر انقباضی اکسی‌توسین (٤ mg/ml) بر رحم موش صحرایی قبل و بعد از حضور غلظت ٤ mg/ml عصاره آبی الکلی برگ مو (n = ٨).

علاوه بر این، اضافه کردن عصاره نیز در حضور پروپرانولول همچون مرحله قبل، انقباض ناشی از کلرور پتاسیم را کاهش داده است (P< ٠/٠٠١).

٤- اثر عصاره بر انقباض رحم ناشی از اکسی‌توسین :

ابتدا، طی دو مرحله جداگانه، تأثیر ٣ دقیقه حضور اکسی‌توسین با غلظت ٤mU/ml [٢٠] ثبت گردید تا از تکرارپذیر بودن انقباض، مشابه بودن مقدار و پایدار بودن آن طی حضور ٣ دقیقه‌ای اکسی‌توسین اطمینان حاصل شود. در مرحله بعد، پس از یک دقیقه حضور اکسی‌توسین، عصاره با غلظت ٤mg/ml به حمام بافت اضافه شد. عصاره طی ٢ دقیقه حضور خود، سبب کاهش قابل ملاحظه نیروی انقباضی بافت گردید (P<٠/٠٠٠١). همچنین حضور اولیه عصاره (٤mg/ml) در حمام بافت به مدت ٢ دقیقه ضمن کاهش مختصر تون پایه بافت، توانست کاملاً مانع از بروز انقباض ناشی از اکسی‌توسین با غلظت ٤mU/ml در رحم گردد که در مقایسه با تأثیر اولیه اکسی‌توسین بسیار قابل ملاحظه می‌باشد (P< ٠/٠٠٠١). نتایج این مرحله در نمودار ٥ نشان داده شده‌اند.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان میدهد که عصاره آبی الکلی برگ مو به صورت وابسته به غلظت، انقباض رحم ناشی از کلرور پتاسیم را کاهش داده و همچنین مانع بروز انقباض ناشی از کلرور پتاسیم شده است. همین اثرات شل کننده در مورد انقباض رحم ناشی از اکسی‌توسین نیز رخ داد. در این تجربه فقط از یک غلظت اکسی‌توسین استفاده شد زیرا، اثرات غلظتهای مختلف اکسی‌توسین بر رحم بخوبی بررسی و گزارش شده است [٢١]. از ویژگیهای این عصاره آنست که اثر آن پایدار نبوده و با شستشوی بافت، اثر مهاری آن نیز از بین میرود. استفاده از غلظت زیاد کلرور پتاسیم(٦٠ mM) برای ایجاد دپولاریزاسیون میومتریوم یک روش کاملاً شناخته شده می‌باشد [١٨، ٢٠ و ٢٢]. کلرور پتاسیم با ایجاد دپولاریزاسیون و از طریق فعال کردن روندهای درون سلولی و از طریق باز کردن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ و افزایش کلسیم درون سلولی موجب فعال کردن روندهای درون سلولی و از جمله انجام انقباض می‌گردد. گزارش شده

www.SID.ir

Archive of SID

است که غلظت زیاد پتاسیم خارج سلولی با روش باز کردن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L موجب انقباض میومتریوم موش می‌گردد [۲۲]. نتایج این تحقیق با یافته‌های حاصل از اثر همین عصاره بر ایلئوم موش صحرایی [۱۰] و اثر کاهنده آن بر نیروی انقباضی و ضربان قلب جدا شده قورباغه [۱۱] همخوانی دارد. بنا به گزارش اخیر، آتروپین قادر به کاهش اثر همین عصاره بر قلب نیست که نشان می‌دهد، این عملکرد مهاری با دخالت رسپتورهای کولینرژیکی انجام نمی‌شود. همچنین این عصاره اثر تحریکی اپینفرین بر قلب را نیز کاهش داده است [۱۱]. وابستگی انقباض پایدار رحم ناشی از پتاسیم به کلسیم خارج سلولی و عملکرد شل کنندگی عصاره بر این انقباض، احتمال وجود مواد مسدود کننده این کانالها را در عصاره حاضر تقویت می‌کند. از طرف دیگر وجود رسپتورهای β_2 در رحم حامله و غیرحامله مشخص شده [۲۳] و طبق نتایج ارائه شده در این تحقیق مهار آنها سبب انقباض مختصر بافت گردید ولی عدم تأثیر پروپرانولول بر عملکرد مهاری عصاره نشان می‌دهد که عملکرد مهاری عصاره در این تجربه،از طریق فعال شدن رسپتورهای β_2 نبوده است. اکسی‌توسین مسئول اصلی تحریک سلولهای میواپیتلیال غدد شیر و نیز مسئول انقباض رحم در هنگام زایمان است [۲٤]. همچنین گزارش شده است که اکسی‌توسین سبب باز شدن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L می‌گردد [۲۵ و ۲٦]. با این وجود گزارش شده است که اکسی‌توسین در محیط بدون کلسیم میتواند از طریق آزاد سازی پروستاگلاندینها و با دخالت کالمودولین، کلسیم را از منابع درون سلولی نیز تأمین کرده و سبب انقباض گردد [۲۷ و ۲۸]. نتایج ارائه شده در این تحقیق نشان میدهند که کاربرد عصاره قبل و بعد از اکسی‌توسین سبب کاهش انقباض ناشی از اکسی‌توسین می‌گردد. با توجه به اینکه کلرور پتاسیم و اکسی‌توسین با ورود کلسیم سبب انقباض عضله صاف رحم میگردند و با توجه به مهار ایجاد شده توسط عصاره آبی الکلی برگ مو می‌توان پیشنهاد نمود که عصاره حاضر احتمالاً از طریق مسدود کردن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ سبب مهار انقباض رحم ناشی از کلرور پتاسیم و اکسی‌توسین می‌گردد. همچنین، این اثر مهاری بدون دخالت رسپتورهای β آدرنژیک انجام می‌شود. احتمال دیگر آنست که قسمتی از اثر عصاره در اثر اختلال در عملکرد ماشین انقباض در عضله صاف رخ داده باشد. روشن شدن کامل مکانیسم اثر این عصاره نیازمند استخراج مواد مؤثره و تحقیق بیشتر در این زمینه است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله لازم می‌دانند از همکاریهای مسئولین حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تشکر نمایند.

منابع

[1] Bombardelli, E. and Morazzoni, P. *Vitis vinifera L.*, ***Fitoterapia***, 66 (1995) 291-317.

[۲] زرگری،ع. **گیاهان دارویی**، جلد اول، انتشارات دانشگاه تهران، (۱۳۷۱) ۳٦۵ –۳٦۲.

[3] Flemig, T. ***PDR for Herbal Medicines***. 2nd ed., Medical Economics Company, New Jersey (2000) 362-365.

[4] Aldini, G., Carini, M., Piccoli, A., Rossoni, G. and Maffei Facino, R. Procyanidins from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human

www.SID.ir

Archive of SID

[12] Kiesewetter, H., Koscielncy, J., Kalus, U., Vix,J.M., Peil, H., Petrini, O., van Toor, B.S. and de Mey, C. Efficacy of orally administered extract of red vine leaves AS 195 *(folia vitis vinifera)* in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind-placebo-controlled trial, ***Arzneimittelforschung***, 50 (2000) 109-117.

[13] Bilgrami, K.S. and Jeswal, P. Control of citrinin caused nephrotoxicosis through aqueous leaf extract of *Vitis vinifera* L., mercurious corrossivus and cortisone, ***Indian J. Exp. Biol.***, 31 (1993) 482-484.

[۱٤] غریب ناصری،م ک، امیدی، آ ، معصوم، م، اثر عصاره آبی الکلی برگ سدر (Zizyphus spina-christi) بر تون ایلئوم موش صحرایی، **مجله علوم پایه پزشکی ایران**، شماره ۲، (۱۳۸۱) ۹٤-۸۹.

[15] Rusa, R., Alkayed, N.J., Crain, B.J., Traystman, R.J., Kimes, A.S., London, E.D., Klaus, J.A. and Hurn, P.D. 17 beta-estradiol reduces stroke injury in estrogen-deficient female animals, ***Stroke,*** 30 (1999) 1665-1670.

[16] Goyache, F.M., Gutierrez, M., Hidalgo, A. and Cantabrana, B. Non-genomic effects of catecholestrogenic in the in vitro rat uterus contraction, ***Gen. Pharmacol.***, 26 (1995) 219-223.

[17] Burgos, R.A., Aguila, M.J., Santiesteban, E.T., Sanchez, N.S. and Hancke, J.L. Andrographis paniculata (Ness) induces relaxation of uterus by blocking voltage operated calcium channels and inhibits Ca2+ influx. ***Phytother. Res.***, 15 (2001) 235-239.

[18] Gutierrez, M., Fernandez, A.I., Revuelta, M.P., Cantabrana, B. and Hidalgo, A. Partial contribution of polyamines to the relaxant effect of 17 alpha–estradiol in rat uterine smooth muscle. ***Gen. Pharmacol.***, 30 (1998) 71-77.

[19] Gutierrez, M., Garcia de Boto, M.J., Cantabrana, B. and Hidalgo, A. Mechanisms involved in the spasmolytic effect of extracts from *Sabal serrulata* fruit on smooth muscle, ***Gen. Pharmacol.,*** 27 (1996) 171-176.

artery: new evidences for cardio-protection, ***Life Sci.***, 73 (2003) 2883-2898.

[5] Sato, M., Maulik, G., Ray, P.S., Bagchi, D. and Das, D.K. Cardioprotective effects of grape seed proanthocyanidins against ischemic reperfusion injury, ***J. Mol. Cell Cardiol.***, 31 (1999) 1289-1297.

[6] Yamakoshi, J., Saito, M., Kataoka, S. and Tokutake, S. Procyanidin-rich extract from grape seeds prevents cataract formation in hereditary cataractous (ICR/f) rats, ***J. Agric. Food Chem.***, 50 (2002) 4983-4988.

[7] Singletary, K.W. and Meline, B. Effect of grape seed proanthocyanidins on colon aberrant crypts and breast tumors in a rat dual-organ tumor model, ***Nutr. Cancer***, 39 (2001) 252-258.

[8] Koga, T., Moro, K., Nakamori, K.,Yamakoshi, J., Hosoyama, H., Kataoka, S. and Ariga, T. Increase of antioxidative potentail of rat plasma by oral administration of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds, ***J. Agric. Food Chem.***, 47 (1999) 1892-1897.

[9] Soares DeMoura, R., Costa Viana, F.S., Souza, M.A., Kovary, K., Guedes, D.C., Oliveira, E.P.,Rubenich L.M., Carvalho, L.C., Oliveira, R.M., Tano, T. and Gusmao Correia, M.L. Antihypertensive, vasodilator and antioxidant effects of a Vinifera grape skin extract, ***J. Pharm. Pharmacol.***, 54 (2002) 1515-1520.

[۱۰] غریب ناصری ، م ک، اعتماد، ن و نجفی اردکانی ،ز. اثر عصاره آبی الکلی برگ مو *Vitis vinifera* بر فعالیت مکانیکی ایلئوم موش صحرایی. **شانزدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران**، تهران، اردیبهشت ۱۳۸۲- پ ۸٤.

[۱۱] غریب ناصری، م ک. اثر عصاره آبی الکلی برگ مو *Vitis vinifera* بر قلب پرفیوز شده قورباغه. **شانزدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران**، تهران، اردیبهشت ۱۳۸۲ – پ ۱۵۳.

www.SID.ir

Archive of SID

[20] Perez Vllina, J.R., Cantabrana, B. and Hidalgo, A. Mechanisms involved in the effects of phenidone, diclofenac and ethacrynic acid in rat uterus in vitro, ***Gen Pharmacol.,*** 22 (1991) 435-441.

[21] Whalley, E.T. The action of bradykinin and oxytocin on the isolated whole uterus and myometrium of the rat in oestrous, ***Br. J. Pharmacol.,*** 64 (1978) 21-28.

[22] Trujillo, M.M., Ausina, P., Savineau, J.P., Pinto, F.M. and Candenas, M.L. Cellular mechanisms involved in iso-osmotic high K^+ solutions-induced contraction of the estrogen-primed rat myometrium, ***Life Sci.,*** 66 (2000) 2441-2453.

[23] Crankshaw, D.J. Pharmacological techniques for the in vitro study of the uterus, ***Jounal of Pharmacological and Toxicological Methods***, 45 (2001) 123-140.

[24] Bray, J.J., Cragg, P.A., Macknight, A.D.C. and Mills, R.G., ***Human Physiology,*** 4th ed., Canada, Blackwell Science (1999) 244.

[25] Arnaudeau, S., Lepretre, N. and Mironneau, J. Oxytocin mobilizes calcium from a unique heparin-sensitive and thapsigarin-sensitive store in single myometrial cells from pregnant rats, ***Pfugers Arch.***, 428(1994) 51-59.

[26] Shojo, H. and Kaneko, Y. Oxytocin-induced phosphorilation of myosin light chain is mediated by extracellular calcium influx in pregnant rat myometrium, ***J. Mol. Recognit.,*** 14 (2001) 401-405.

[27] Fernandez, A.I., Cantabrana, B and Hidalgo, A. Mediators involved in the rat uterus contraction in calcium-free solution, ***Gen. Pharmacol.,*** 23 (1992) 291-296.

[28] Inoue, Y., Shimamura, K. and Sperelakis, N. Oxytocin actions on voltage-dependent ionic channels in pregnant rat uterine smooth muscle cells, ***Can. J. Physiol. Pharmacol.,*** 70 (1992) 1597-1603.

www.SID.ir