

## نقش تیمول در مهار انقباض ناشی از تحریک گیرنده های کولینرژیک ایلئوم در موش صحرایی

سید حسن حجازیان<sup>۱\*</sup>، علی فتاحی بافقی<sup>۲</sup>، سید مجید باقری<sup>۱</sup>، عباس زارع زاده<sup>۳</sup>

۱. گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد

۲. گروه انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد

۳. مرکز تحقیقات کشاورزی و منابع طبیعی یزد، یزد

پذیرش: ۱۷ اردیبهشت ۹۲

دریافت: ۱۶ دی ۹۱

### چکیده

**مقدمه:** تیمول دارای اثر اینوتروپیک منفی بر قلب بوده و مستقیماً بر رهائش کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی اثر دارد. بسیاری از گیاهان سنتی حاوی تیمول هستند که از آن جمله میوه گیاه زنیان را می توان نام برد. سیستم پاراسمپاتیک گوارشی بوسیله استیل کولین باعث افزایش فعالیت سیستم عصبی روده ای شده و عملکرد گوارشی را تسهیل می کند. به این ترتیب مطالعه حاضر اثر ضد اسپاسمی تیمول را بر انقباضات کولینرژیک در عضلات صاف ایلئوم بررسی نموده است.

**روش ها:** در این مطالعه جهت بررسی انقباضات ایلئوم از تعداد ۳۰ سر موش صحرایی از نژاد ویستار و با استفاده از دستگاه فیزیوگراف، انقباضات ایزوتونیک عضله در حمام بافت مورد بررسی قرار گرفت و در هر دوره آزمایش اثر غلظت موثر تیمول ( $10^{-3}$ ،  $10^{-4}$  و  $10^{-5}$  مولار) اسانس روغنی زنیان و آویشن ( $0/002$  و  $0/005$  و  $0/01$  در صد)، بر انقباض ناشی از استیل کولین ( $10^{-3}$  مولار) در ایلئوم رت بررسی شد و با اثرات تیمول مقایسه گردید.

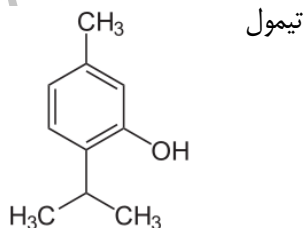
**یافته ها:** نتایج نشان می دهد استیل کولین در حضور تیمول با غلظتهای ( $10^{-4}$  و  $10^{-5}$  مولار)، موجب انقباض عضلات صاف شده در حالیکه غلظت  $10^{-3}$  مولار تیمول انقباضات ناشی از استیل کولین را کاملاً مهار نموده که نسبت به گروه کنترل معنی دار می باشد ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان می دهد تیمول انقباض ناشی از استیل کولین را در ایلئوم کاهش می دهد و با توجه به غلظت بالای آن در بعضی از گیاهان دارویی، احتمال دارد اثر ضد اسپاسمی آنها ناشی از تیمول در آنها بوده باشد.

**واژه های کلیدی:** تیمول، ایلئوم، استیل کولین، انقباض، گیرنده های کولینرژیک

### مقدمه

تیمول ترکیب بلوری سفید یا بی رنگی که به عنوان ضد کرم و ضد قارچ به کار می رود. تیمل یا اسید تیمیک که بصورت بلورهای درشت بیرنگ با بوی مخصوص است. نقطه ذوب آن ۵۰ تا ۵۱ درجه و نقطه جوش آن ۲۳۲ درجه است [۱۲].



تیمول اسانسی معطر است که در طب سنتی بعنوان ضد عفونی کننده معروف است بسیاری از گیاهان سنتی حاوی تیمول هستند که از آن جمله میوه گیاه زنیان و آویشن است. گیاه زنیان محتوی ۵۵ - ۴۵ درصد تیمول می باشد اسانس

hejaziansh@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

سرعت انقباض شده و فعالیت آنرا نابالغ انجام می‌دهد تیمول فعالیت آنزیمی ATPase را مهار و ورود کلسیم بدخل شبکه سارکوپلاسمی کم می‌کند. تیمول واسطه عمل هیدرولیز ATP در سیکل انقباضی است و منجر به عمل هیدرولیز قبل از اتصال اکتین و میوزین شده و فعالیت انقباضی نابالغی در عضله صورت می‌گیرد که تولید انرژی ATP از نیروی انقباضی کمتر است و به این ترتیب یک انطباق ناهماهنگ بین هیدرولیز ATP و سیکل انقباضی رخ می‌دهد [۲۵].

مطالعات Peixoto بر روی عضلات قلبی نشان می‌دهد تیمول دارای اثر اینوتروپیک منفی بوده و ذخائر کلسیم شبکه سارکوپلاسمی را کم می‌کند این اثر ناشی از اتصال تیمول به کلسیم بوده که بدین وسیله پمپ کلسیمی مهار می‌شود. این تأثیر در غلظتهای کم تیمول نیز مشاهده می‌شود این تحقیق نیز نقش مداخله کننده تیمول را در فعالیت‌های انقباضی بیان می‌کند. از سوی دیگر تیمول موجب افزایش آزاد سازی کلسیم از شبکه با ناهماهنگی انقباضی شده و فشار دیاستولی قلب را زیاد و فشار سیستولی را کم می‌کند این اثر در عضلات اسکلتی و صاف مشاهده می‌شود [۱۷].

بررسی Hisayama در مورد اثر تیمول بر کلسیم درون سلولی در عضله اسکلتی نشان می‌دهد تیمول مستقیماً بر رهاش کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی اثر داشته که با اثر کارباکول مقایسه شده است که نشان می‌دهد اثر کارباکول مؤثرتر و کارآمدتر از اثر تیمول است از طرفی تیمول برداشت کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی را کاهش داده که بر روند طبیعی انقباض اثر گذاشته که نشان‌دهنده نقش ATP در تنظیم کار تیمول می‌باشد [۸]. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ضد اسپاسمی تیمول در عضلات صاف ایلیوم می‌باشد و با توجه به غلظت بالای تیمول در اسانس روغنی زنیان، آویشن و بسیاری از گیاهان دیگر، اثر ضد اسپاسمی تیمول با اسانس روغنی زنیان و آویشن مقایسه گردیده است تا شاید بتوان اثر ضد اسپاسمی گیاهان ذکر شده را به وجود تیمول در آن استناد کرد.

## مواد و روش‌ها

روش اجرای طرح بطور دقیق: جهت انجام آزمایش ابتدا

میوه این گیاه، ظاهراً بی رنگ یا مایل به قهوه‌ای و بویی شبیه بوی تیمول دارد. در گیاه آویشن نیز تیمول و کارواکول به مقدار زیاد وجود دارد [۱۹]. خاصیت ضد کرمی زنیان که مربوط به ترکیبات تیمول آن می‌باشد و خاصیت ضد اسپاسم و ضد نفخ آن مربوط به اسانس فرار گزارش شده است. [۱۴]

تیمول که قسمت اعظم روغن فرار زنیان را تشکیل می‌دهد بر روی سمیت مزمن سلولهای اپیتال برونش موثر است [۳]. تیمول و کارواکول ترکیبات موثره عصاره زنیان و روغنهای فرار آن می‌باشد [۱۰، ۱۸، ۲۱]. ترکیبات معطر که حاوی تیمول می‌باشند دارای اثر ضد اسپاسمی بر عضلات صاف نای موش سفید آزمایشگاهی می‌باشد. بر اساس این گزارش این ماده از طریق گیرنده های آدرژیکی بتا ۲ و افزایش هدایت پتاسیم اثر آنتی اسپاسمودیک خود را اعمال می‌کند [۱]. تیمول دارای اثر آگونیستی بر گیرنده های آلفا ۱ و آلفا ۲ و بتا آدرژیکی است و در این غلظت تیمول موجب اثرات تحریکی شده که در مقایسه با اثر انقباضی ناشی از استیل کولین قابل توجه می‌باشد ولی اثر ضد اسپاسمی آن در دوزهای  $10^{-6}$  مولار و بالاتر مشاهده شده و در دوز  $10^{-4}$  مولار این اثر به حداکثر خود می‌رسد نهایتاً تیمول در غلظت  $2 \times 10^{-7}$  مولار اثر تحریکی بر انقباض عضلات صاف حلقوی داشته و اثر مهاری و اسپاسمولیتیک آن در غلظت  $10^{-6}$  مولار به حداکثر می‌رسد [۲].

بررسی Tamura و همکارانش نشان می‌دهد تیمول بر بافت انقباضی عضله اثر می‌گذارد. در روند انقباض یونهای کلسیم، موجب لغزیدن فیلامانهای اکتین و میوزین در کنار یکدیگر می‌شوند. در حالت استراحت انتهای فیلامانهای اکتین با یکدیگر مماس می‌شوند و در عین حال در مجاورت فیلامانهای میوزین قرار می‌گیرند و در حالت انقباض فیلامانهای اکتین در میان فیلامانهای میوزین کشیده می‌شوند که انرژی لازم برای این عمل از آدینوزین تری فسفات تأمین شده که رهاش آن حاصل فعال شدن آنزیم ATPase موجود در سر پلهای عرضی میوزین است و منجر به تجزیه ATP شده و به موازات این عمل انرژی لازم جهت فعالیت تولید می‌شود. تیمول از طریق تغییر در فعالیت ATPase میوزین موثر است و انقباضات ایزومتریک را کاهش می‌دهد. و میزان کینتیک انقباض را کم می‌کند و همین امر باعث کاهش

۰/۰۰۵ و ۰/۰۱ درصد) را با غلظتهای مورد نظر در آزمایشات مختلف به حمام بافت اضافه کرده و اثر آنها ثبت گردید. بعد از هر دوره آزمایش بافت را با محلول تیروید کاملاً شستشو داده و در حمام بافت تازه بمدت ۳۰ دقیقه سیستم را به حالت پایدار رسانده و آزمایش دوره بعد تکرار می‌شد. اثر اسپاسمولیتیک هر محلول بر روی ۶ نمونه بافتی بررسی شده و از طریق میزان انحراف قلم از خط پایه بر حسب میلی متر میانگین درصد تأثیر بر انقباض حداکثر ناشی از استیل کولین برای محلولهای مختلف مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

آزمایش آثار آنتی اسپاسمودیک: در این بخش از آزمایش پس از قرار گرفتن سیستم به حالت تعادل به مدت ۳۰ دقیقه، در هر دوره از آزمایش ابتدا یکی از محلولهای مختلف آزمون (نرمال سالین، تیمول، روغنهای فرار) را با غلظت مورد نظر به حمام بافت اضافه کرده و پس از ۷ دقیقه غلظتهای مختلف استیل کولین ( $10^{-6}$  تا غلظت  $10^{-2}$  مولار) بصورت تجمعی به حمام بافت اضافه شده و اثر انقباضی آن ثبت می‌گردید. در این بخش نیز بعد از هر دوره آزمایش، بافت را با محلول تیروید کاملاً شستشو داده و در حمام بافت تازه بمدت ۳۰ دقیقه سیستم را به حالت پایدار رسانده و آزمایش دوره بعد تکرار می‌شد. اثر آنتی اسپاسمودیک هر محلول نیز بر روی ۶ نمونه بافتی بررسی شده و میانگین در صد انقباض ناشی از هر یک از غلظتهای استیل کولین در حضور محلولهای مختلف مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

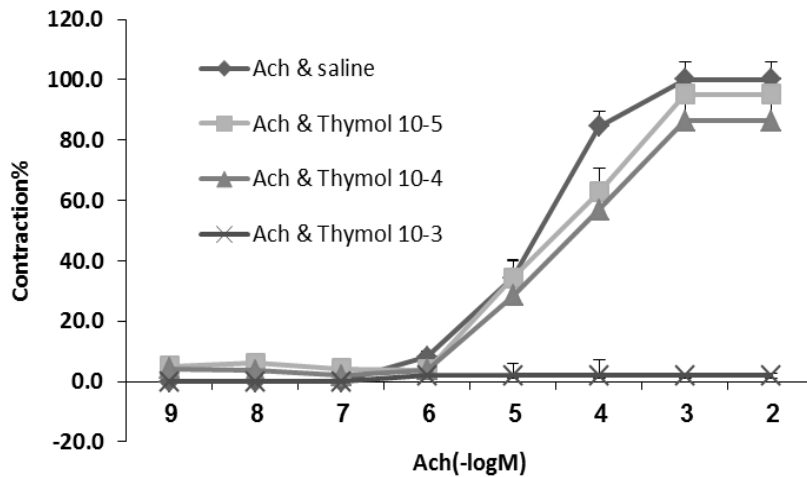
## یافته ها

الف- بررسی اثر اسپاسمولیتیک تیمول بر انقباضات ناشی از استیل کولین نشان می‌دهد تیمول با غلظت  $10^{-3}$  تا غلظت  $10^{-5}$  M بر انقباض ناشی از استیل کولین اثر داشته و آثار اسپاسمولیتیک آن شدت انقباضات را تا حد پایه کاهش می‌دهد با این تفاوت که زمان رسیدن آن به خط پایه متفاوت است و سریعترین اثر آن پس از یک دقیقه بوسیله غلظت  $10^{-3}$  M صورت می‌گیرد در حالیکه غلظت  $10^{-4}$  آن پس از ۴ دقیقه و غلظت  $10^{-5}$  آن پس از ۱۰ دقیقه موثر می‌باشد.

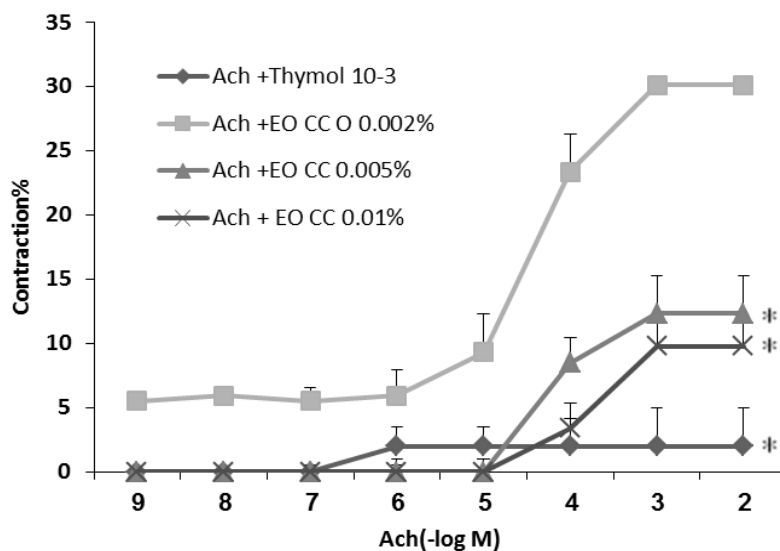
ب- بررسی آثار آنتی اسپاسمودیک تیمول بر انقباضات ناشی از استیل کولین نشان می‌دهد استیل کولین در حضور

۳۰ سر موش صحرائی نر از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم که در شرایط آب و هوایی و تغذیه‌ای یکسان قرار داشتند و به روش تصادفی انتخاب و پس از کشتن آن سه قطعه یک و نیم سانتیمتری از بخش انتهایی روده (ایلئوم) را جدا و پس از تمیز نمودن با محلول تیروید سرد و PH  $7/3$  تا  $7/4$  تا انجام آزمایش در همین محلول بمدت نیم ساعت تا انجام آزمایش نگهداری می‌شد. و در هنگام آزمایش یک طرف آنرا توسط نخ به قسمت پائین محفظه داخلی حمام بافت (Organ bath 61300 bioscience UK) حاوی محلول تیروید ۳۷ درجه متصل و سر دیگر آنرا به یک ترانسدیوسر ایزوتونیک که با دستگاه فیزیوگراف مرتبط بود وصل نمودیم. در تمام طول آزمایش، محلول تیروید توسط مخلوطی از ۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ گاز کربونیک هوادهی می‌شد. پس از حدود ۳۰ دقیقه که برای رسیدن دستگاه به وضعیت تعادل لازم است انقباضات ایزوتونیک ایلئوم توسط دستگاه فیزیوگراف یک کاناله (the bioscience 400 Series Washington) (ocillograph) ثبت می‌شد. در هر دوره آزمایش دوزهای مختلف دارو بمدت ۲۰ دقیقه در آزمایش اسپاسمولیتیک بر روی ایلئوم مورد بررسی قرار گرفت و در آزمایش آنتی اسپاسمودیک هر یک از غلظتهای استیل کولین بمدت ۲ دقیقه بر روی بافت اعمال شد و پس از ثبت فعالیت‌های انقباضی بمدت ۲۰ دقیقه بافت مورد نظر دو تا سه بار شستشو و پس از حدود ۳۰ دقیقه که برای رسیدن دستگاه به وضعیت تعادل لازم است صبر کردیم و در صورت فعال بودن بافت حداکثر سه بار آزمایشات بعدی تکرار گردیده است و در این آزمایش غلظتهای مختلف تیمول (غلظت  $10^{-3}$ ،  $10^{-4}$  و غلظت  $10^{-5}$  مولار) حداقل ۵ بار تکرار شده است. مواد مورد آزمایش ابتدا آماده سازی شد بطوریکه استیل کولین در نرمال سالین حل شد. همچنین تیمول و روغنهای فرار در نرمال سالین و توئین (Tween 80) ۰/۱ درصد حل شد.

آزمایش آثار اسپاسمولیتیک: با استفاده از غلظت  $10^{-4}$  مولار (M) استیل کولین ( $C_7H_{16}NO_2$ ) با وزن ملکولی ۱۴۶/۲۱ g/mol بافت مورد نظر را به حد اکثر انقباضات ایزوتونیک رساندیم و پس از ۵ دقیقه محلولهای مختلف آزمون (نرمال سالین ۲ میلی لیتر، تیمول در غلظتهای  $10^{-3}$ ،  $10^{-4}$  و  $10^{-5}$  مولار و روغنهای فرار با غلظتهای ۰/۰۰۲ و



شکل ۱- بررسی آثار آنتی اسپاسمودیک تیمول بر انقباضات ناشی از استیل کولین نشان می دهد آثار آنتی اسپاسمودیک استیل کولین در حضور سالین و تیمول با غلظت  $10^{-4}$  و  $10^{-5}$  M معنی دار نمی باشد در حالیکه غلظت  $10^{-3}$  M آن اثر شدیدی بر انقباضات داشته و آنرا به صفر نزدیک می کند ( $P < 0.05$ ) (n=6).



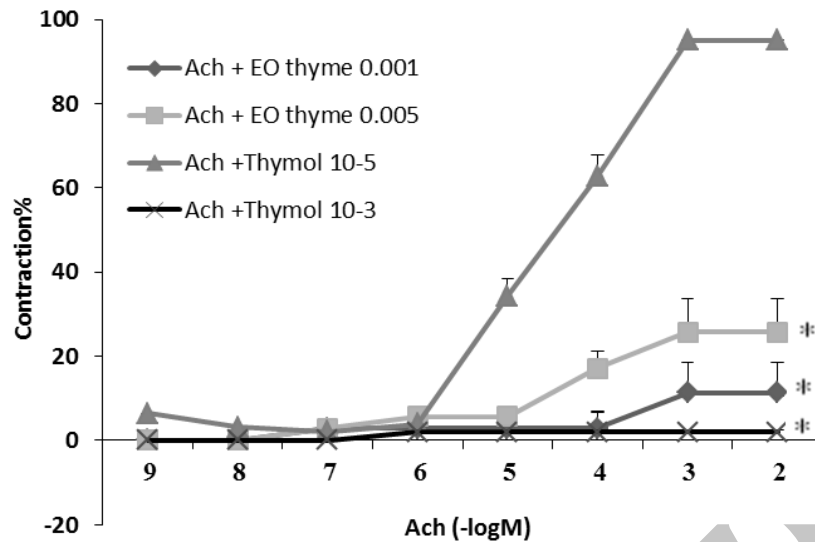
شکل ۲- مقایسه اثر آنتی اسپاسمودیک تیمول با غلظتهای مختلف اسانس روغنی زنیان (EO CC) بر انقباضات ناشی از استیل کولین نشان می دهد تیمول (Thymol) با غلظت  $10^{-3}$  M بر انقباض ناشی از استیل کولین اثر داشته و اثر ضد اسپاسمی آن در مقایسه با اثر اسانس روغنی با غلظت (۰/۰۰۲ درصد) معنی دار می باشد ( $P < 0.05$ ) در حالیکه غلظتهای (۰/۰۰۵ و ۰/۰۱ درصد) آن معنی دار نمی باشد (n=6).

درصد) معنی دار بوده ضمن اینکه کاهش شدت انقباض اسانس روغنی با غلظت (۰/۰۰۵ و ۰/۰۱ درصد) نیز نسبت به غلظت ۰/۰۰۲ درصد معنی دار می باشد ( $P < 0.05$ ).

د- مقایسه اثر ضد اسپاسمی تیمول (thymol) و اسانس روغنی آویشن (thyme) بر انقباضات ناشی از استیل کولین: آزمایش صورت گرفته نشان می دهد تیمول با غلظت  $10^{-5}$  M بر انقباضات ناشی از استیل کولین اثر نداشته در حالیکه اسانس روغنی آویشن با غلظت (۰/۰۰۵ و ۰/۰۰۱ درصد) نشان دهنده کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل می باشد.

تیمول با غلظتهای ( $10^{-4}$  و  $10^{-5}$  M)، موجب انقباض عضلات صاف شده که نسبت به گروه کنترل معنی دار نمی باشد در حالیکه غلظت  $10^{-3}$  M تیمول انقباضات ناشی از استیل کولین را کاملاً مهار نموده که نسبت به گروه کنترل معنی دار می باشد ( $P < 0.05$ ).

ج- مقایسه اثر ضد اسپاسمی تیمول (Thymol) و اسانس روغنی زنیان (EO CC) بر انقباضات ناشی از استیل کولین: نتایج بدست آمده نشان می دهد استیل کولین در حضور تیمول با غلظت  $10^{-3}$  M موجب کاهش شدید انقباض شده که نسبت به اثر اسانس روغنی با غلظت (۰/۰۰۲ و ۰/۰۰۵ و ۰/۰۱ و



شکل ۳- مقایسه اثر آنتی اسپاسمودیک تیمول (thymol) با غلظتهای مختلف اسانس روغنی آویشن (thyme) بر انقباض ناشی از استیل کولین نشان می دهد تیمول با غلظت  $10^{-5}$  M بر انقباض ناشی از استیل کولین اثر نداشته و اثر ضد اسپاسمی آن در مقایسه با اثر اسانس روغنی با غلظت  $0.005/0.001$  (درصد) معنی دار می باشد ( $P < 0.05$ ) درحالیکه تیمول با غلظت  $10^{-3}$  M بر انقباض ناشی از استیل کولین اثر داشته و اثر ضد اسپاسمی آن در مقایسه با اثر اسانس روغنی با غلظت  $0.005/0.001$  (درصد) معنی دار نمی باشد. (n=6) علامت \* نشان دهنده  $P < 0.05$  می باشد.

## بحث

گیرنده های آدرنرژیک بتا-۱ نقش مهار کنندگی کمتری از خود نشان می دهند [۴، ۲۰]. مهار کننده های تولید و ترشح سروتونین که در سرتاسر دستگاه گوارش قرار دارند بوسیله سروتونین مترشحه از سلولهای اینتروکرومافین تحریک شده و در کنترل انقباض دستگاه گوارش نقش خود را ایفا می کنند. در سلولهای کرومافینی کانالهای زود گذر پتانسیل گیرنده یا Transient receptor potential channels (TRP) دسته بزرگی از کانالهای یونی هستند که بسیاری از فعالیتهای فیزیولوژیک همچون انقباض، لمس، فشار، شنوایی و بویایی را کنترل می کنند) موجب افزایش هدایت کلسیم و رهایش سروتونین می گردد [۲۳]. بنابراین مهار کننده های TRP هدایت کلسیم را کاهش داده و از طریق کاهش ترشح سروتونین از سلولهای اینتروکرومافینی فعالیت انقباضی دستگاه گوارش را کم می کنند [۱۳، ۱۵]. از طرفی مطالعات متعدد اثر ضد کولینرژیک و شل کنندگی عضلات صاف را با واسطه تیمول گزارش کرده اند. بررسی Shefali و همکاران نشان می دهد تیمول از طریق مهار اعصاب کولینرژیک موجب مهار ترشحات اسید فسفاتاز و آلکالین فسفاتاز می شود این اثر از طریق ترشح دوپامین صورت می گیرد [۲۳] همچنین بررسی Begrow نشان می دهد ترکیبات معطر که حاوی تیمول می باشند دارای اثر ضد اسپاسمی بر عضلات صاف نای موش

پژوهش حاضر اثر ضد اسپاسمی تیمول در غلظتهای  $10^{-5}$ ،  $10^{-4}$  و  $10^{-3}$  مولار را مورد بررسی قرار داده است که نشان دهنده انقباض خفیف در دو غلظت اول بوده و در بافتی که در معرض این غلظتهای تیمول قرار داده شده، استیل کولین قادر به ایجاد انقباض حداکثر خود می باشد. در حالیکه غلظت  $10^{-3}$  مولار آن، انقباض ناشی از استیل کولین را بطور کامل بلوک می کند. انقباض عضلات صاف وابسته به کلسیم و ATP می باشد هر عاملی که بتواند موجب کاهش ورود کلسیم بداخل سلولهای عضلانی شود پاسخ انقباضی آنرا کاهش می دهد. مکانیسم های متعددی واسطه عمل شل شدگی عضلات صاف دستگاه گوارش می باشند. که مهمترین آنها عبارتند از: مهار کننده های کولینرژیک، که از طریق رسپتورهای موسکارینی M2 و M3 بر ایلئوم اثر گذاشته و هدایت کلسیم را بداخل سلول کم می کند [۲۶]. مهار کننده های گیرنده های هیستامینرژیک نیز در کاهش انقباض عضلات صاف نقش دارند که بوسیله کاهش هدایت کلسیم و جلوگیری از استفاده عضلات صاف از کلسیم اثر خود را اعمال می کنند [۵، ۲۲]. تعدیل کننده های آدرنرژیک با اثر بر گیرنده های بتا-۳ موجب مهار انقباض شده در حالیکه

[۱۶]. مطالعات انجام شده در خصوص تیمول موید این است که تیمول تنها در غلظت بالا دارای اثر ضد اسپاسمی بوده و در غلظتهای کم فاقد این اثر می باشد در حالیکه غلظتهای پائین اسانس روغنی توانسته اند آثار ضد اسپاسمی قابل توجهی نشان دهند که این آثار می تواند مربوط به سایر ترکیبات موثره این گیاهان باشد. TRPM7 از جمله کانال‌هایی است که واسطه فعالیت سلولهای آغازگر روده می باشد و نقش مهمی در کنترل فعالیت‌های حرکتی روده بازی می کنند و مهار این کانال‌ها موجب کاهش هدایت الکتریکی سلولهای عضلانی روده کوچک و بزرگ می شود [۱۱]. بنابراین با توجه به اینکه تیمول ماده موثره اسانس روغنی زنیان و آویشن می باشد احتمال دارد اثرات آن از طریق کانالهای TRP اعمال شده است.

### سپاسگزاری

این طرح تحقیقاتی با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام گردیده است و بدینوسیله از همکاری و مساعدت این معاونت تشکر و قدردانی به عمل می آید.

سفید آزمایشگاهی می باشد. که وابسته به دوز بوده و بر انقباضات ناشی از استیل کولین موثر است [۱]. بررسی Ito بر روی فعالیت‌های الکتریکی و مکانیکی عضلات نشان می دهد تیمول بطور کامل انقباض ناشی از پتاسیم را محو می کند اما انقباض ناشی از استیل کولین و کلسیم در حضور غلظت کم تیمول همچنان وجود دارد در حالیکه غلظت زیاد آن انقباض کولینرژیک را محو می کند [۹]. بررسی Tamura و همکارانش نشان می دهد تیمول بر بافت انقباضی عضله اثر می گذارد. تیمول از طریق تغییر در فعالیت ATPase میوزین موثر است و میزان کینتیک انقباض را کم می کند و همین امر باعث کوتاه شدن سرعت انقباض شده و فعالیت آنرا نابالغ انجام می دهد تیمول فعالیت آنزیمی ATPase را مهار می کند و از طرفی باعث کاهش فعالیت کلسیم و تخریب در رهائش آن از شبکه سارکوپلاسمی می شود تیمول واسطه عمل هیدرولیز ATP در سیکل انقباضی است و منجر به عمل هیدرولیز قبل از اتصال اکٹین و میوزین شده و تولید انرژی ATP را کاهش می دهد [۲۵]. یکی دیگر از راه‌هایی که تیمول اثرات خود را بر لوله گوارش اعمال می کند اثر بر کانالهای TRP است. گزارش شده است که این ماده کانالهای TRPV3 را فعال می کند و فعالیت الکتریکی شبکه عصبی داخل جدارى و عضلات صاف لوله گوارش را تضعیف می کند

## References

- (2012) 609-20.
- [5] Boskabady M H, Jafari Z, Pouraboli I, The effect of carvacrol on muscarinic receptors of guinea-pig tracheal chains. *Phytother Res* 25 (2011) 530-5.
- [6] Chang HT, Hsu SS, Chou CT, Cheng JS, Wang JL, Lin KL, et al., Effect of Thymol on Ca<sup>2+</sup> Homeostasis and Viability in MG63 Human Osteosarcoma Cells. *Pharmacology* 88 (2011) 201-212.
- [7] Cavalcante Fde A, Monteiro Fde S, Martins I R, Barbosa T P, Camara Cde A, Pinto AC, et al., Synthetic lapachol derivatives relax guinea-pig ileum by blockade of the voltage-gated calcium channels. *Z Naturforsch C* 65 (2010) 627-36.
- [8] Hisayama T, Takayanagi I, increased 45Ca-efflux from smooth muscle microsomes by a rise in an extra microsomal Ca ion concentration, and the effect of
- [1] Begrow F, Engelbertz J, Feistel B, Lehnfeld R, Bauer K, Verspohl EJ, Impact of thymol in thyme extracts on their antispasmodic action and ciliary clearance. *Planta Med* 76 (2010) 311-8.
- [2] Beer AM, Lukanov J, Sagorchev P, Effect of Thymol on the spontaneous contractile activity of the smooth muscles. *Phytomedicine* 14 (2007) 65-9.
- [3] Bekhechi C, Boti JB, Bekkara FA, Abdelouahid DE, Casanova J, Tomi F, Isothymol in Ajowan essential oil. *Nat Prod Commun* 5 (2010) 1107-10.
- [4] Boskabady MH, Tabanfar H, Gholamnezhad Z, Sadeghnia HR, Inhibitory effect of Zataria multiflora Boiss and carvacrol on histamine H (1) receptors of guinea-pig tracheal chains. *Fundam Clin Pharmacol* 26

- thymol. *J Pharm Pharmacol* 35 (1983) 532-3.
- [9] Ito Y, and Kuriyama H, Effects of thymol on the electrical and mechanical properties of the guinea-pig taenia coli. *J Physiol* 236 (1974) 143-57.
- [10] Khajeh M, Yamini Y, Sefidkon F, Bahramifar N, Comparison of essential oil of *Carum Copticum* obtained by supercritical carbon dioxide extraction and hydrodistillation methods. *Food Chem* 86 (2004) 587-591.
- [11] Kim B J, Park K J, Kim H W, Choi S, Jun J Y, Chang I Y, Identification of TRPM7 channels in human intestinal interstitial cells of Cajal. *World J Gastroenterol* 15 (2009) 5799-5804.
- [12] Mndzhoyan AL, Thymol from *Thymus kotschyanus*. *Sbornik Trudov Armyanskogo Filial Akad Nauk* (1940) 25-28.
- [13] Nozawa K, Kawabata-Shoda E, Doihara H, Kojima R, Okada H, Mochizuki S, et al., TRPA1 regulates gastrointestinal motility through serotonin release from enterochromaffin cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 (2009) 3408-13.
- [14] Nackarinis KM, *Indian Materia Medica*. 1 ed. Bombay: Popular Prakashan, (1976) p. 1028.
- [15] Orisadipe A, Amos S, Adesomoju A, Binda L, Emeje M, Okogun J, et al., Spasmolytic activity of methyl angolensate: a triterpenoid isolated from *Entandrophragma angolense*. *Biol Pharm Bull* 24 (2001) 364-7.
- [16] Parnas M, Peters M, Dadon D, Lev S, Vertkin I, Slutsky I, Minke B, Carvacrol is a novel inhibitor of *Drosophila* TRPL and mammalian TRPM7 channels. *Cell Calcium* 45 (2009) 300-9.
- [17] Peixoto-Neves D, Silva-Alves KS, Gomes MD, Lima FC, Lahlou S, Magalhães PJ, et al., Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aort. *Fundam Clin Pharmacol* 24 (2010) 341-50.
- [18] Prakash O, Kasana VK, Pant AK, Zafar A, Hore SK, Mathela CS, Phytochemical composition of essential oil from seeds of *Zingiber Roseum Rosc*. And its antispasmodic activity in rat duodenum. *J Ethnopharmacol* 106 (2006) 344-7.
- [19] Qasemi N, *Iranian Pharmacopeia*. Ministry of hygiene and medical teaching. Isfahan, (2002) 397-403.
- [20] Roberts SJ, Papaioannou M, Evans BA, Summers RJ, Characterization of  $\beta$ -adrenoceptor mediated smooth muscle relaxation and the detection of mRNA for  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- and  $\beta$ 3-adrenoceptors in rat ileum. *Br J Pharmacol* 127 (1999) 949-961.
- [21] Sahaf BZ, Moharramipour S, Meshkatsadat MH, Chemical constituents and fumigant toxicity of essential oil from *Carum Copticum* against two stored product beetles. *Insect* 14 (2007) 213-218.
- [22] Sá-Nunes A, Corrado A P, Baruffi M D, and Faccioli LH, Disodium cromoglycate prevents ileum hyperreactivity to histamine in *Toxocara canis*-infected guinea pigs. *pharmacol Res* 48 (2003) 451-455.
- [23] Shefali S, Pradeep K, Dinesh Kumar S. Seasonal variation in abiotic factors and toxicity of thymol against the snail *Lymnaea acuminata*. *J Biol Earth Sci* 3 (2013) B1-B7.
- [24] Song MY, Yuan JX, Introduction to TRP channels: structure, function, and regulation. *Adv Exp Med Biol* 661 (2010) 99-108.
- [25] Tamura T, Iwamoto H, Thymol: a classical small molecule compound that has a dual effect (potentiating and inhibitory) on myosin. *Biochem Biophys Res Commun* 318 (2004) 786-91.
- [26] Unno T, Matsuyama H, Izumi Y, Yamada M, Wess J, Komori S, Roles of M2 and M3 muscarinic receptors in cholinergic nerve-induced contractions in mouse ileum studied with receptor knockout mice. *Br J Pharmacol* 149 (2006) 1022-30.