

دراسة تأثير خلاصة الزعرور في تقلصات وريد الباب الكبدي المعزول من الجرذ

وائل الأوغواني*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: دُرِسَ التأثير الإرخائي لخلاصة ثمار نبات الزعرور *Crataegus laevigata*، وذلك على كل من التقلصات التلقائية والمحدثّة بالفينيل إيفرين لوريد البابي الكبدي المعزول من الجرذ. مواد البحث وطرائقه: دُرِسَ أولاً تأثير الخلاصة في التقلصات الذاتية التلقائية للألياف الوريدية بعد اقتطاعها طولياً، وذلك بالإضافة المتدرجة والتراكمية للخلاصة النباتية (cumulatively) إلى الحمام المائي الحاوي على هذه المستحضرات. وفي مجموعة أخرى من التجارب قُلِّصَتِ المستحضرات الوريدية بالفينيل إيفرين (PE) ومن ثم أُضِيفَتِ الخلاصة الطريقة السابقة نفسها. قيسَتِ التقلصات وتغيراتها بواسطة جهاز العمل على الأعضاء المعزولة (I.O.S)، وقِيِّمَتِ فعالية الخلاصة استناداً إلى تأثير الديلتيازيم، الموسع الوعائي النموذجي، في المستحضرات الوريدية نفسها. النتائج: أظهرت الخلاصة فعلاً إرخائياً واضحاً وقوياً في كل من حالي التقلصات الذاتية وتلك المحدثّة بالفينيل إيفرين. الاستنتاج: لنبات الزعرور *Crataegus laevigata* تأثير ارتخائي واضح يحتاج إلى متابعة حثيثة لإيضاح الآليات وذلك باستعمال مواد أخرى مقلّصة لألياف الوريد. كلمات مفتاحية: الزعرور *Crataegus laevigata*، وريد الباب الكبدي، الفينيل إيفرين، الديلتيازيم.

* قسم الأدوية والسموم - كلية الصيدلة - الجامعة الدولية الخاصة للعلوم والتكنولوجيا - غباغب - درعا.

Study the effect of *Crataegus laevigata* on the contraction of isolated rat portal vein

Wael Al-Aghawani*

Abstract

Background & Objective: The relaxant effect of ethanolic extract of *Crataegus laevigata* was detected on both spontaneous and Phenylephrine-induced contraction of isolated rat portal vein.

Methods & Material: First, the effect of the extract was examined on spontaneous contraction of longitudinal-cut portal fibers. The extract was added cumulatively to tissues baths. In another groups of experiments, the portal fibers were contracted by phenylephrine (P.E) then the extract was added similarly as previous. The changes in contraction were measured and recorded by isolated organ system (I.O.S). The effect of extract was evaluated and compared by the effect of Diltiazem, the standard vasodilator agent, in the same portal preparations.

Results: the extract exhibited profound and strong relaxant effect on both spontaneous and N.E- induced contraction of portal preparations. Indeed, the extract potentiates the vasorelaxing effect of Diltiazem.

Conclusion: *Crataegus laevigata* has obvious relaxant effect that should further of investigated to illustrate the mechanisms with isolation of related active compound(s).

Key words: *Crataegus laevigata*, portal vein, Phenylephrine (N.E), Diltiazem.

* Department of pharmaceutical science, Faculty of pharmacy, the International University for science and technology (IUST), Jebab, Daraa.

مقدمة:

من حيث الأهمية حين ذكر تلك الخواص ما يتعلق منها بالجملة القلبية الوعائية^{2،3}. وفي ذلك يبدي الزعرور فوائد عديدة ومؤثرة؛ فهو مفيد مثلاً في قصور القلب المزمن chronic heart failure⁴، كما أنه مخفض لضغط الدم^{5،6}. ولا تقف خواص النبات عند هذا الحد فهو خافض لشحوم الدم^{7،8}، ومضاد للالتهاب^{9،10}، وذو فعالية مضادة للجراثيم وحافظة لجدار المعدة¹¹. وفي ما يتعلق بالجهاز العصبي المركزي، فقد أثبت وما يزال يُنْبَتُ هذا النبات فوائد علاجية ترتبط بتخفيف الاكتئاب والمساعدة على النوم¹². وربما يعود الفضل في تلك الخصائص المفيدة إلى غناه الواضح بالمركبات الفعالة ولاسيماً الفلافونويدات^{1،2}. ومن هذه المركبات المهمة مثلاً Quercetin ومركب hyperoside¹³.

وإنه لأمر مشجع حقاً، بعد هذا الاستعراض لسجل نبات الزعرور المميز خواصاً وتركيباً، أن نبحت في تأثيره في الألياف الملساء للوريد البابي الكبدي (portal vein). فالوريد البابي الكبدي جزء مهم من الجملة الوعائية، وله صفات فيزيولوجية متميزة من حيث التقلص¹⁴. وإحدى الظواهر التي تبرز أهميته وعلاقته مع باقي الجملة الوعائية هي حالة ارتفاع ضغط الوريد البابي portal hypertension المؤدية إلى خلل وظيفي ممتد عبر الجسم^{15،16}، ويضاف إلى ذلك علاقته الواضحة بالأمراض الكبدية¹⁷. وهذا ما يبرر وفرة البحوث المرتبطة بالوريد البابي الكبدي^{18،19،20}.

ومع أنه لم نعثر في الأدبيات العلمية على ذكر لفعالية نبات الزعرور على الوريد البابي الكبدي، إلا أن احتواءه على مركبات عرف عنها فعالية وعائية كمادة Quercetin¹³ شجعنا على المضي قدماً في إجراء تلك الدراسة. وبهذا يمكن تلخيص غاية هذا البحث في تحري تأثير الخلاصة الكحولية المحضرة من ثمار الزعرور في تقلصات وريد

ينتمي نبات الزعرور *Crataegus laevigata* إلى الفصيلة الوردية *Rosaceae*، وهو شجيرة متوسطة الحجم يمكن أن يصل طولها إلى قرابة 6 أمتار وسطياً، وكذلك في عرض المحيط. يزهر هذا النبات عموماً في الربيع، وتنضج ثماره بدءاً من أيلول. ويفضل هذا النبات النمو في التربة الرطبة، ومن الممكن له أن يتحمل الجفاف، وكذلك يتحمل العواصف العاتية ويقاوم ظروف التلوث الجوي. ومن الدارج رؤية شجيراته على أطراف الحقول وحول الأنهار، كما أنه يستعمل أحياناً كسياج. أزهاره ذات بتلات بيضاء جميلة وذات رائحة جميلة. أمّا ثماره، الشكل 1، فهي ذات لون أحمر وردي مميز وطعمها لذيق. وينتشر هذا النبات بكثرة في سورية خاصة في المناطق الجنوبية، ومعروف لأغلب السكان المحليين خصوصاً أن ثماره تستهلك غذائياً على نطاق معقول.



الشكل 1: ثمار نبات الزعرور

وقد عرف هذا النبات منذ زمن طويل، ودخل في كثير من المعتقدات الشعبية التي نسبت إليه قوى خارقة. إلا أن ذلك لا ينفي عنه الخواص المفيدة التي بعضها بات مثبتاً علمياً إثباتاً جيداً¹، ويعود ذلك إلى غناها بعدد من المكونات جعلته يملك سجلاً علاجياً متميزاً وعريقاً وممتداً من القارة الأمريكية حتى الصين وفي مجالات طبية عديدة². ويأتي

تماماً من الأنسجة الشحمية المحيطة، ضمن سائل كرييس، ثم إقْطَعَتِ الألياف طولانياً ونقل كل ليف بعد اقتطاعه إلى الحمام المائي الحاوي على محلول كرييس Krebs

solution ذي التركيب الآتي بالميلي مول [mM]:

NaCl 119, KCl 4.7, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1, KH₂PO₄ 1.2 and D-Glucose 11.

وعلق الليف طولانياً بين خطافين من الفولاذ، الخطاف العلوي موصول مباشرة إلى ناقل الحركة التقلصية العائد للجهاز، أما السفلي فجرى تثبيته. ضبطت درجة الحرارة والباهاء المناسبان (37°م، pH=7.4)، ضُخَّ الأكسجين إلى داخل الحمام بشكل مستمر عبر فتحة خاصة. وسُجِّلَ قياس الحركة التقلصية وتغيراتها على الراسمة الورقية.

بعد تعليقها في الحمام المائي أخضعت الألياف لقوة شد سلبية Resting tension تعادل 0.5 غرام، وعُدَّتِ الألياف مقبولة إذا أظهرت الحركة التقلصية الذاتية

(spontaneous contraction) خلال مدة 30 دقيقة بعد التعليق، كما هو ظاهر في الشكل 2.

أما فحص وجود البطانة فجرى بواسطة الأستيل كولين $3 \times 10^{-6} M$. يدل حدوث الاستجابة الارتخائية للأستيل كولين (ارتخاء 50% وأكثر) على الوجود الوظيفي للبطانة. أما في التجارب التي تتطلب حلقات منزوعة البطانة فجرت إزالتها عبر الحك اللطيف للمستحضرات الوعائية بأداة بلاستيكية ذات رأس قطني، وتم التأكد من ذلك بغياب الاستجابة الارتخائية للأستيل كولين.

غسلت بعد ذلك المستحضرات بمحلول كرييس عدة مرات وبقيت مدة توازن لا تقل عن 30 دقيقة أخرى، وأصبحت بذلك جاهزة للدراسة واختبار تأثير الخلاصة النباتية. عدد المستحضرات الوعائية في كل تجربة 8، بحيث تكون كل منها مأخوذة من حيوان مختلف.

خطة الدراسة:

تهيئة الخلاصة للإضافة إلى المستحضرات الوريدية: جُهِّزَتِ الخلاصة في الدراسة بعد إذابة 20 ملغ من

الباب الكبدي المعزول من الجرذ، وتحديدًا في التقلصات الذاتية للوريد، وتلك الحاصلة استجابة للمقلص الوعائي الفينيل إيفرين.

طرائق العمل:

مواد العمل:

المواد الكيميائية والدوائية: استعملت المواد الآتية: الفينيل إيفرين phenylephrine، الأستيل كولين Acetylcholine، والديلتيازيم diltiazem.

التجهيزات:

- جهاز ناقل حركة الأعضاء والأنسجة المعزولة من طراز Harvard.
- حمام مائي لتعليق المستحضرات الوريدية.
- أدوات تشريحية دقيقة (ملاقط ومقصات).

جمع الثمار:

جمعت ثمار الزعرور باكراً، من عدة أشجار مكتملة النمو، وبعد الجمع غسلت هذه الثمار جيداً وجففت تماماً بالظلام. وبعد ذلك سحقت إلى مسحوق ناعم.

تحضير الخلاصة النباتية: استُخْلِصَ 10 غ من مسحوق الثمار المجففة بـ 100 مل من الإيثانول. ووضِعَ المسحوق مع المحل السابق في دورق استخلاص كقيم للضوء وحرارة الغرفة مدة 24 ساعة، حيث كان الدورق خلالها موضوعاً على الراجة الأفقية shaker لزيادة مردود العملية. بعد مرور المدة المذكورة بُخِّرَ الإيثانول بدرجة حرارة 60 مئوية وذلك في المبخر الدوار، ونقل ما تبقى من ماء حاوٍ للخلاصة إلى جهاز التجفيد ليتم في النهاية الحصول على الخلاصة بشكل مسحوق جاف.

حيوانات التجارب: استخدمت جرذان ذكور بالغة أعمارها متقاربة ومن الفصيلة ذاتها، متوسط أوزانها 200 غرام.

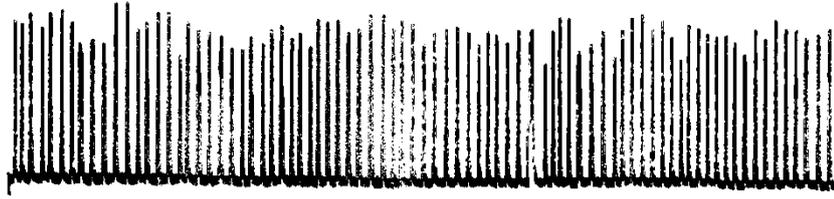
تجهيز المستحضرات الوريدية^{21، 22}: بعد التضحية بالحيوانات المخدرة صباح يوم التجربة فُتِحَ البطن وأُخِذَ الوريد الباطني بعناية من نهاية الأمعاء إلى الكبد. ونُظِّفَ

لمستحضرات الوريدية ذات النقل التلقائي، وسُجِّلتِ التغيرات الحاصلة. أُضيف إلى مجموعة الحلقات الشاهدة سائل كريبس فقط بالطريقة نفسها، الأحجام نفسها المضافة للمستحضرات المعالجة بالخلصة. أُجريت هذه التجارب على مجموعتين من ألياف الوريد، الأولى سليمة البطانة، والأخرى منزوعة البطانة.

مسحوقها الجاف في 250 مكرولتراً من سائل كريبس المستخدم، وأضيف من هذا المحلول إلى المستحضرات الوريدية بواسطة المحقن الآلي.

تأثير خلاصة الزعرور في تقلصات الوريد التلقائية (Spontaneous Contraction) ودور البطانة:

جرت الإضافة المتدرجة والتراكمية cumulatively لكميات من خلاصة الزعرور إلى الحمام الحاوي



الشكل 2: التقلصات التلقائية (spontaneous contraction) لوريد الباب.

التعبير عنها على الشكل الآتي: الوسطي \pm الخطأ المعياري للوسطي Mean \pm Standard error of .mean

طُبِّقَ اختبار ستودنت (Student Test) للعينات صغيرة الحجم والمستقلة للمقارنة بين المجموعات المعالجة بالخلصات النباتية والشاهدة. ويعتمد مستوى تقدير الأهمية الإحصائية P لتحديد وإقرارها الفروقات المعتد بها بين المجموعات المختلفة عند مستوى مساوٍ أو أقل من 5% (P \leq 0.05). ومن أجل تعبير مناسب واضح لقوة الخلاصة النباتية الإرخائية وتغيُّر هذه القوة بتغير الظروف التجريبية المختلفة حُسِبَتْ جرعة الخلاصة المسببة لـ 50% من الارتخاء (IC₅₀) بطريقة رياضية اعتماداً على الخط البياني والمعادلة اللوغاريمية التي تربط بين المتغيرين الرئيسيين، الجرعة والنسبة المئوية للارتخاء.

الفعل المرخي للخلاصة النباتية على النقل الحاد بتأثير الفينيل إيفرين:

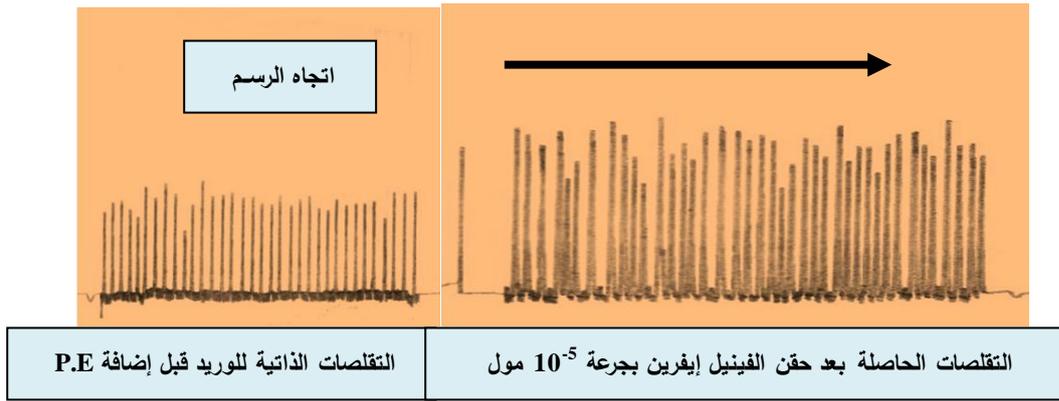
أُجريت تقلص طوري مديد (Phasic contraction) باستخدام المقبض الوعائي الفينيل إيفرين Phenylephrine (PE)، 10⁻⁵ مول، الشكل 3. وبعد ازدياد التقلصات واستقرارها لجأنا إلى الإضافة المتدرجة والتراكمية cumulatively لخلاصة الزعرور، كما فعلنا سابقاً ولمجموعة الألياف الوريدية بعد نزع البطانة. أمّا المجموعة الشاهدة فأضيف إليها سائل كريبس فقط.

تأثير عقار الديلتيازيم Diltiazem في تقلصات الألياف الوريدية:

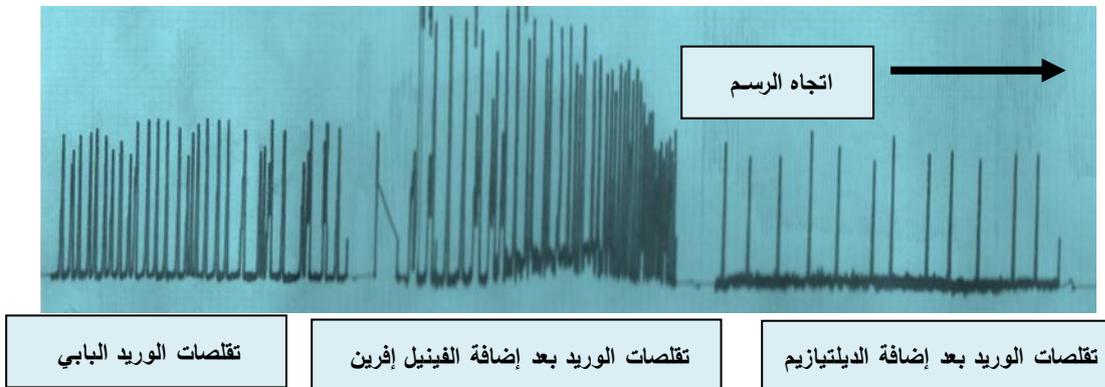
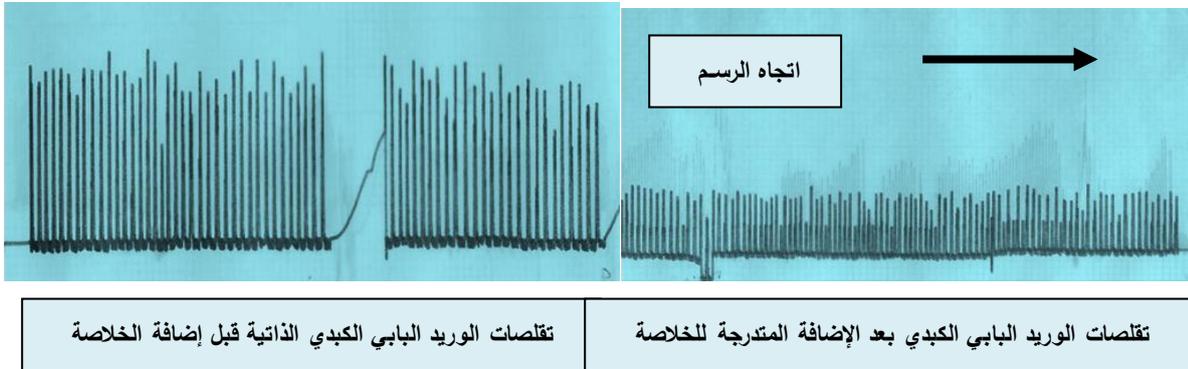
في تلك التجارب، أعطي الموسع الوعائي الديلتيازيم إلى الألياف الوريدية منزوعة البطانة لتحري تأثيره على التقلصات الذاتية، وتلك المحدثة بالفينيل إيفرين.

الدراسة الإحصائية: حُسِبَتْ النسب المئوية لتنشيط تقلصات الوريد البابي سواء تلك التلقائية أو المحدثة بالفينيل إيفرين PE تحت تأثير خلاصة الزعرور بالجرعات المتزايدة، وكان

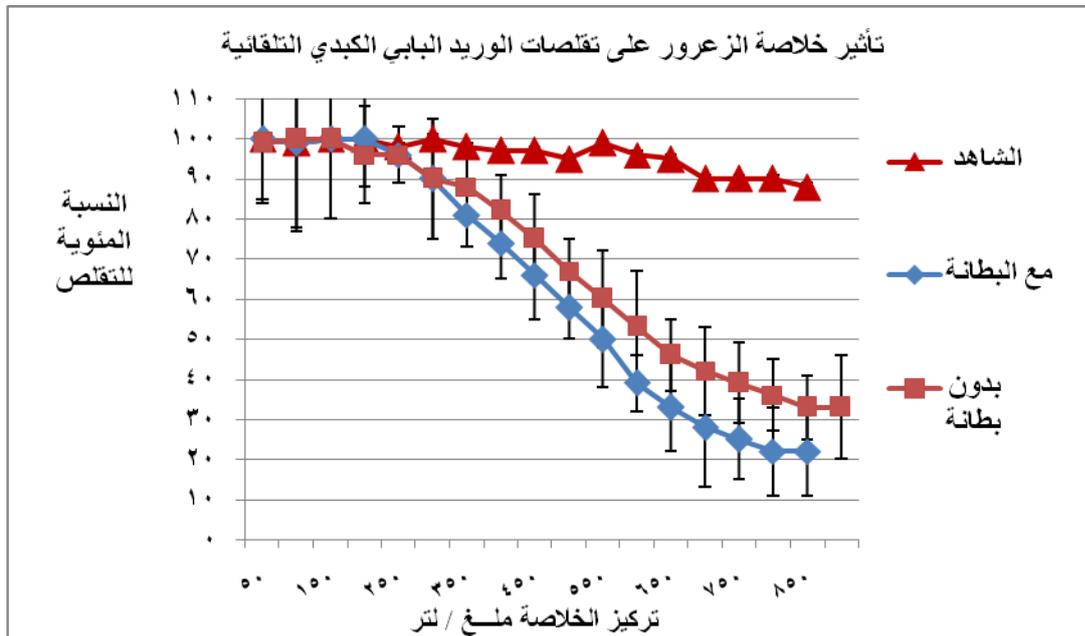
النتائج:
تأثير الخلاصة في التقلص التلقائي:
سببت خلاصة الزعرور تثبيطاً جلياً للتقلصات التلقائية للوريد مقارنة بمجموعة الشاهد ($P \leq 0.05$)، الأشكال 4 و 5. على أن قوة التثبيط للخلاصة كانت أقوى في المجموعة سليمة البطانة. حُسِبَ مقدار الخلاصة المسبب لـ 50% من الارتخاء بيانياً (IC_{50}) وكان مقداره 530 ملغ/ لتر في المجموعة سليمة البطانة و 605 ملغ/ لتر للمجموعة البطانة.



الشكل 3: تأثير الفينيل إيفرين P.E في التقلصات التلقائية (spontaneous contraction) لوريد الباب.



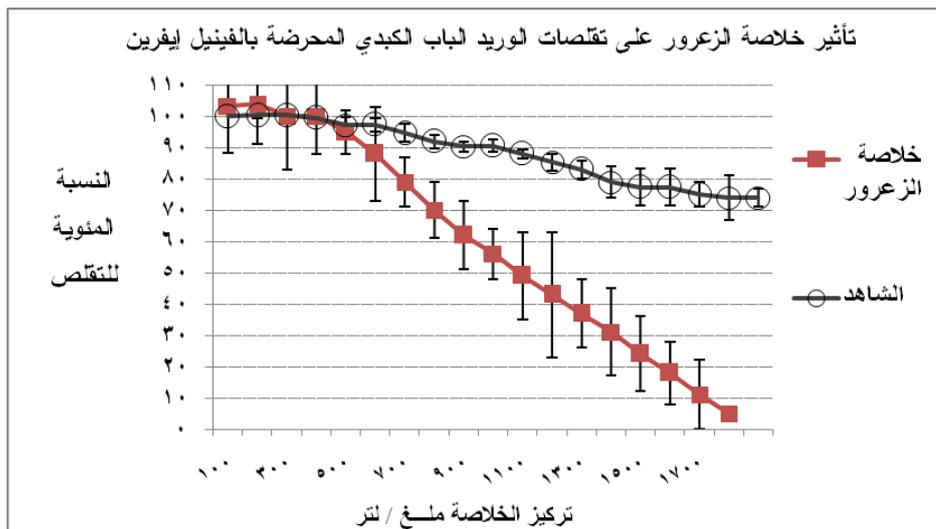
الشكل 4: التأثير المرخي لتقلصات وريد الباب الكبدي لكل من خلاصة الزعرور والديلتيازيم.



الشكل 5: تأثير خلاصة الزعرور في التقلصات الذاتية للوريد البابي بوجود البطانة أو بعدم وجودها.

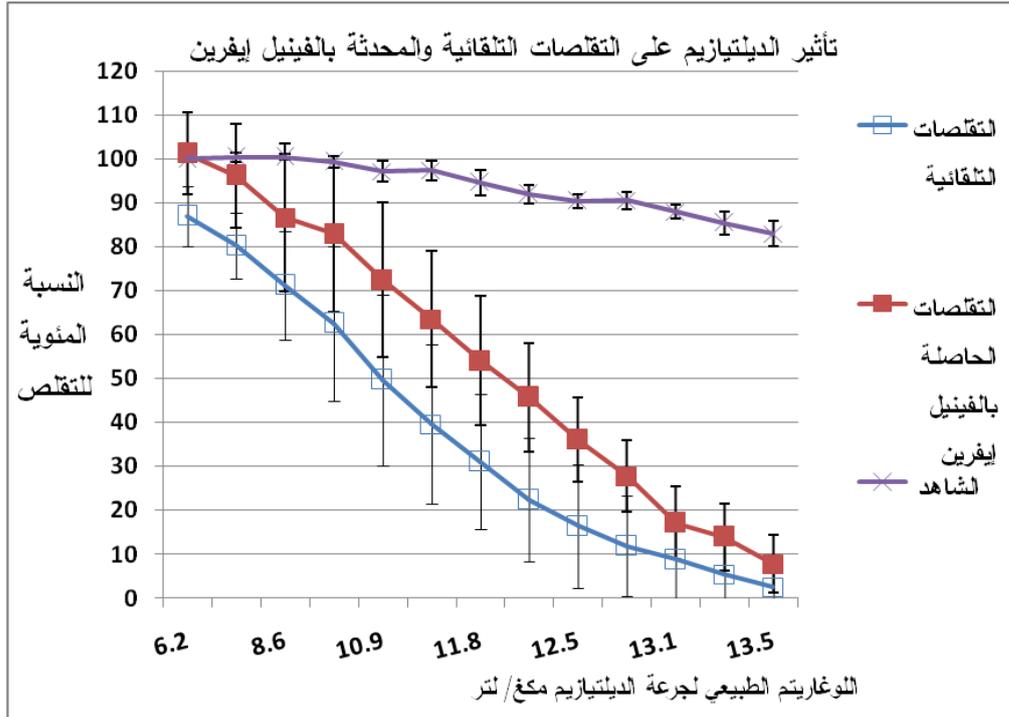
تأثير الخلاصة في التقلص الحادث بالفينيل إيفرين الشكل 6. إذ أظهرت تأثيراً معتمداً في الجرعة مقارنة بالمجموعة الشاهدة، وابتداءً التأثير ذو الفارق الإحصائي (phasic contraction) ودور البطانة:

سببت الخلاصة ارتخاءً متناسباً مع الجرعة لألياف الوريد بجرعة 700 ملغ/لتر. أمّا قيم الـ IC_{50} فبلغت 1055 ملغ/الخاصة لتقلص الفينيل إيفرين P.E بتركيز 10^{-4} مول، لتر.



الشكل 6: تأثير خلاصة الزعرور الإرخائي في التقلصات المحدثة بالفينيل إيفرين.

تأثير عقار الديلتيازيم Diltiazem في التقلصات الذاتية والمحدثة بالفينيل إيفرين:
سبب الديلتيازيم اختفاء الحركات التقلصية التلقائية للألياف الوريدية بشكل تدريجي متناسب مع الجرعة، كما أنه ثبت وبشكل واضح، ولكن بجرعات أكبر نسبياً ودون فارق إحصائي التقلصات الحادثة بالفينيل إيفرين ($P \leq 0.05$)، الأشكال 7 و4.



الشكل 7: تأثير الديلتيازيم في التقلصات التلقائية والحادثة بالفينيل إيفرين.

المقارنة بين تأثير خلاصة الزعرور والديلتيازيم في التقلصات: النقيض تماماً من الخلاصة، وذلك لدى المقارنة الإحصائية بينهم. إلا أنه مع ذلك تبقى جرعات الديلتيازيم الإجمالية

للحصول على منحنى تركيز- استجابة أقل من الخلاصة. والأمر شبيهه في حالة التقلصات الحادثة بالمقلص الوعائي الفينيل إيفرين P.E. إلا أن مجال جرعات الخلاصة بين 700- 1600 ملغ/ لتر، في حين مجال جرعات الديلتيازيم لم يختلف كثيراً، إذ لا يوجد فارق إحصائي ذو دلالة ($P \leq 0.05$) لتأثير الديلتيازيم بين تقلصات الألياف الذاتية، وتلك المحدثة بالفينيل إيفرين. أحدثت الخلاصة تأثيرها الإرخائي في التقلصات الذاتية للألياف منزوعة البطانة، إذ ابتدأ التأثير المرخي ذو الفارق الإحصائي مع جرعة 350 ملغ/ لتر، ونهاية التأثير عند جرعة 700 ملغ/ لتر. ولدى المقارنة الإحصائية في سلسلة التجارب نفسها مع الموسع الوعائي الديلتيازيم نجد أن هذا الأخير ابتدأ تأثيره المرخي عند جرعة 5.5 ملغ/ لتر (5500 ملغ/ لتر) وكانت نهاية التأثير عند جرعة 750 ملغ/ لتر، إذ نلاحظ المجال الكبير المستعمل من جرعات الديلتيازيم للوصول إلى التأثير الأقصى الثابت، على

المناقشة:

الأمر كان شاملاً أكثر مع الباحث Protic D وزملائه²⁷، إذ استخدم عدة مواد في تحريض تقلصات الوريد البابي الكبدي، ومن ثم قام بدراسة أحد المركبات الفينولية على هذه التقلصات التي قامت بتنشيط جزئي لبعض التقلصات الحادثة.

سبب الفينيل إيفرين (PE) التقلص في المستحضرات الوريدية بصورة تجلت في ازدياد سعة التقلصات التلقائية بصورة واضحة والحصول على تقلصات طورية مديدة (phasic contraction). وكما أظهرت الخلاصة تأثيراً مثبتاً للتقلصات الذاتية الوريدية (spontaneous contraction)، فإنها أيضاً تثبط التقلصات المحدثة بالفينيل إيفرين، الشكل 6، ولكن بجرعات أكبر. وإذا أخذنا هذه المعطيات مع النتائج المستحصلة في حالة التقلصات الذاتية لا بدّ من التفسير المبني على أن الإرخاء له علاقة مباشرة على حركة أيونات الكالسيوم خاصة الداخلية. ويعزز هذا المآل ما حصلنا عليه في حالة الديلتيازيم وهو من الموسعات الوعائية التي تعمل على إرخاء العضلات الملساء (smooth muscle) في جدران الأوعية عبر لجم دخول الكالسيوم من القنوات السطحية خاصة قناة الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج L-type calcium channels²⁸. إذ سبب هذا العقار تنشيطاً كاملاً للحركات التقلصية سواء التلقائية أو المحدثة بالفينيل إيفرين، الشكل 7.

الاستنتاج: تملك خلاصة نبات الزعرور *Crataegus laevigata* تأثيراً ارتخائياً لتقلصات الوريد البابي الكبدي. له علاقة بتنشيط دخول الكالسيوم، مع دور جزئي للبطانة. وذلك يستدعي مستقبلاً التعمق أكثر في الآلية المنتجة لتنشيط التقلص، مع ما يستدعيه ذلك من استعمال مواد أخرى محدثة للتقلص خاصة كلور البوتاسيوم KCl.

تتميز ألياف الوريد البابي الكبدي العضلية الملساء بصفات مهمة على المستوى الخلوي، فهي تبدي حركة ذاتية مميزة تمثل نظاماً طبيعياً rhythmicity بتوليد ذاتي معتمد بالطبع على أيونات الكالسيوم المتحرر من المختزنات أو الداخلة عبر القنوات²³.

وبحسب نتائج دراستنا الحالية، سببت الخلاصة تنشيطاً لهذه التقلصات الذاتية وجعلتها تختفي تقريباً، الشكل 5. ووجود البطانة أسهم في تعزيز الفعل المرخي. ففي حالة الألياف سليمة البطانة بدأ الفعل الإرخائي ذو الفارق الإحصائي مع الشاهد بحسب اختبار ستودنت مع الجرعة 350 ملغ/ لتر ($P \leq 0.05$) واستمر حتى اختفاء التقلصات التلقائية. وأدى نزع البطانة إلى انخفاض الفعل المرخي للخلاصة، فاحتاج الأمر إلى جرعات أكبر، إذ إن التأثير المرخي بدأ مع الجرعة 450 ملغ/ لتر. ولا شك أن هذا التأثير في الحركات التقلصية التلقائية يدل على قدرة الخلاصة على الحد من دخول الكالسيوم خاصة الخارجي المنشأ الذي يبدئ عملية التقلص، كما أشار إلى ذلك بعض الباحثين²⁴، ولكن يجب عدم إغفال دور البطانة أو المواد المشتقة منها مثل أكسيد الأزوت NO²⁵. وهذا قد يفسر دور البطانة المعزز لفعل الخلاصة المرخي.

ونظراً إلى أهمية تقلصات الوريد البابي الكبدي، فإن تأثير العديد من الخلاصات النباتية أو المواد المعزولة منها قد درس باستفاضة واسعة عليها، ويمكن مثلاً إيراد نتائج دراسة أجراها Hore SK وزملاؤه²⁶ عن تأثير خلاصة نباتية في تقلصات وريد الجرذ البابي المحرصة بالنواقل العصبية الأدرينرجية، وقد وجد تنشيطاً واضحاً أظهرته الخلاصة للتقلصات العضلية الملساء في وريد البابي الكبدي. إلا أن

References

- 1- Oğuzhan Çalışkan et al. Phytochemical characterization of several hawthorn (*Crataegus* spp.) species sampled from the Eastern Mediterranean region of Turkey. *Pharmacogn Mag*, 2012, Jan-Mar; 8(29): 16–21.
- 2- Edwards JE, Brown PN, Talent N, Dickinson TA, Shipley PR. A review of the chemistry of the genus *Crataegus*. *Phytochemistry*, 2012 Jul;79:5-26.
- 3- Mary C. Tassell, Rosari Kingston, Deirdre Gilroy, Mary Lehane, and Ambrose Furey. Hawthorn (*Crataegus* spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacogn Rev*, 2010 Jan-Jun; 4(7): 32–41.
- 4- Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 Jan 23;(1):CD005312.
- 5- Walker AF et al. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*, 2006 Jun;56(527):437-43.
- 6- Gary N Asher et al. Effect of hawthorn standardized extract on flow mediated dilation in prehypertensive and mildly hypertensive adults: a randomized, controlled cross-over trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 12:26.
- 7- Robert M Littleton, Matthew Miller and Jay R Hove. Whole plant based treatment of hypercholesterolemia with *Crataegus laevigata* in a zebrafish model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 12:105.
- 8- Dalli E, Colomer E, Tormos MC, Cosín-Sales J, Milara J, Esteban E, Sáez G. *Crataegus laevigata* decreases neutrophil elastase and has hypolipidemic effect: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 2011 Jun 15;18(8-9):769-75.
- 9- In Sik Shin et al. An Extract of *Crataegus pinnatifida* Fruit Attenuates Airway Inflammation by Modulation of Matrix Metalloproteinase-9 in Ovalbumin Induced Asthma. *PLoS One*, 2012; 7(9): e45734.
- 10- Li C, Wang MH. Anti-inflammatory effect of the water fraction from hawthorn fruit on LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Nutr Res Pract*, 2011 Apr;5(2):101-6.
- 11- Tadić VM. Anti-inflammatory, gastroprotective, free-radical-scavenging, and antimicrobial activities of hawthorn berries ethanol extract. *J Agric Food Chem*, 2008 Sep 10;56(17):7700-9.
- 12- Can OD, Ozkay UD, Oztürk N, Oztürk Y. Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharm Biol*, 2010 Aug;48(8):924-31.
- 13- Liu P, Kallio H, Yang B. Phenolic compounds in hawthorn (*Crataegus grayana*) fruits and leaves and changes during fruit ripening. *J Agric Food Chem*, 2011 Oct 26;59(20):11141-9.
- 14- Vera Gal et al. Contractions of the whole and longitudinally cut rat's portal vein. *Computers in Biology and Medicine*, 2013, (43): 9, Pages 1114–1119.
- 15- Chiao-Lin Chuang et al. Chronological changes in renal vascular reactivity in portal hypertensive rats. *European Journal of Clinical Investigation*, 2013, (43): 3, pages 267–276.
- 16- Chin JL1, Aiden McCormick P, Docherty JR. Effects of portal hypertension on contractility of rat spleen. *Eur J Pharmacol*, 2013 5;721(1-3):1-4.
- 17- Elena Grossini et al. Protective effects elicited by levosimendan against liver ischemia/reperfusion injury in anesthetized rats. *Liver Transplantation*, 2014, (20): 3, pages 361–375.
- 18- Estela RR Figueira et al. Hepatic ischemic preconditioning increases portal vein flow in experimental liver ischemia reperfusion injury. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2014, (13):1, Pages 40–47.
- 19- Yuichiro Kawano et al. Increased oxidative stress may lead to impaired adaptive cytoprotection in the gastric mucosa of portal hypertensive rat. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013, (28):4, pages 639–644.
- 20- Bang CS et al. Peptic ulcer disease in liver cirrhosis and chronic hepatitis: impact of portal hypertension. *Scand J Gastroenterol*, 2014 Jun 5:1-7.
- 21- Burt RP. Depletion of Ca²⁺ from intracellular stores of the rat portal vein stimulates a tonic contraction. *Eur J Pharmacol*. 2005; 510(1-2):97-105.
- 22- Shimamura K, Kimura S, Zhou M, Wang Y, Toba M, Ohashi A, Higuchi T, Kawaguchi H, Kitamura K. Evidence for the involvement of the cyclooxygenase-metabolic pathway in diclofenac-induced inhibition of spontaneous contraction of rat portal vein smooth muscle cells. *J Smooth Muscle Res*. 2005;41(4):195-206.
- 23- Huang X, Zhao D, Wang ZY, Zhang ML, Yan ZQ, Han YF, Lu HL, Xu WX, Jiang ZL. Spontaneous rhythmic inward currents recorded in interstitial cells of rabbit portal vein. *Cell Biochem Biophys*, 2010;57(2-3):77-85.

- 24- Garcia FA et al. A comparative study of two clerodane diterpenes from *Baccharis trimera* (Less.) DC. on the influx and mobilization of intracellular calcium in rat cardiomyocytes. *Phyto medicine*, 2014. pii: S0944-7113(14)00182-2.
- 25- Basei FL et al. Endothelium dependent expression and underlying mechanisms of des-Arg-bradykinin-induced B₁R-mediated vasoconstriction in rat portal vein. *Peptides*, 2012; 37(2):216-24.
- 26- Hore SK et al. *Withania somnifera* ameliorates lead-induced augmentation of adrenergic response in rat portal vein. *Indian J Pharmacol*, 2013 Nov-Dec;45(6):563-8.
- 27- Protić D et al. Effect of wine polyphenol resveratrol on the contractions elicited electrically or by norepinephrine in the rat portal vein. *Phytother Res*, 2013 Nov;27(11):1685-93.
- 28- Howland R.D and Mycek M.J. *Pharmacology* 4th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2009; Pages: 207-226.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2014/6/12.

تاريخ قبوله للنشر 2014/11/4 .