

اثر فراسیون سفید بر پاسخ انقباضی آنورت سینه‌ای موش صحرایی دیابتی

دکتر فرشاد روغنی دهکردی*، دکتر مهرداد روغنی**، دکتر توراندخت بلوچ نژاد مجرد***

نویسنده‌ی مسئول: تهران، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی mehjour@yahoo.com

دریافت: 84/6/7 پذیرش: 84/10/20

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به افزایش بروز آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی - عروقی در دیابت قندی، در این مطالعه اثر مصرف خوراکی بخش هوایی فراسیون سفید (*Marrubium vulgare*) به مدت دو ماه بر پاسخ‌گویی انقباضی آنورت ایزوله در مدل تجربی دیابت قندی (موش صحرایی) طی سال 1382 در تهران مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه‌ی تجربی 44 موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با فراسیون، دیابتی و دیابتی تحت درمان با فراسیون تقسیم بندی شدند. برای دیابتی شدن موش‌ها از داروی استرپتوزوتوسین به میزان 60 میلی گرم بر کیلوگرم به طور داخل صفاقی استفاده شد. دو گروه تحت تیمار با فراسیون نیز پودر این گیاه را به صورت مخلوط شده با غذای استاندارد موش به نسبت وزنی 1/15 دریافت نمودند. پس از گذشت دو ماه پاسخ انقباضی حلقه‌های آنورت سینه‌ای نسبت به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین با استفاده از بساط بافت ایزوله و آزمون‌های آماری توکی، آنالیز واریانس و اندازه‌گیری مکرر، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی در هفته‌های چهارم و هشتم در مقایسه با هفته‌ی قبل از آزمایش افزایش معنی‌داری داشت ($P=0/001$). در حالی که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فراسیون کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه دیابتی نشان نداد. به علاوه پاسخ انقباضی در گروه دیابتی تحت درمان با فراسیون نسبت به کلرور پتاسیم ($P=0/03$) و نورآدرنالین ($P=0/03$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود. همچنین در پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در گروه کنترل تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل تغییر معنی‌داری مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش نشان داد که مصرف خوراکی فراسیون به مدت 2 ماه در کاهش پاسخ انقباضی سیستم عروقی و احتمالاً در پیشگیری از بروز هیپرتانسیون در موش‌های صحرایی دیابتی موثر می‌باشد. انجام تحقیقات وسیع‌تر پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: فراسیون سفید (*Marrubium vulgare*)، سیستم عروقی، دیابت قندی، پاسخ انقباضی، موش صحرایی

مقدمه

بیماری دیابت قندی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود که بر اساس پیش‌بینی به عمل آمده، شیوع آن در جوامع انسانی در آینده افزایش خواهد یافت (1). کمبود یا کاهش نسبی میزان انسولین در این

بیماری، با عوارض متابولیکی حاد و مزمن و عوارض نامطلوب دیگری نظیر رتینوپاتی، گرفتاری عروقی، نوروپاتی، ضایعات پوستی و اختلالات سیستم قلب و گردش خون همراه می‌باشد (2). در بیماری دیابت قندی عوامل مختلفی مانند افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن به علت

* متخصص قلب و عروق، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

** دکترای فیزیولوژی، دانشیار دانشگاه شاهد، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی

*** دکترای فیزیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

خوراکی و دراز مدت آن را بر پاسخ انقباضی آنورت ایزوله در مدل تجربی دیابت قندی (موش صحرایی نر) در تهران در سال 1382 مورد بررسی قرار داد.

روش بررسی

در این تحقیق تجربی از 44 موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار که از انستیتو پاستور تهران تهیه شده و در محدوده‌ی وزنی 280 تا 320 گرم بودند، استفاده گردید. تمام موش‌ها در دمای 20 تا 22 درجه‌ی سانتی‌گراد در گروه‌های 3 تا 4 تایی در هر قفس قرار داده شدند و آزادانه به آب لوله کشی و غذای مخصوص موش و یا غذای مخلوط شده با فراسیون به نسبت مشخص به مدت 2 ماه دسترسی داشتند. به منظور حصول حالت سازش با محیط، تمامی آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل دو هفته پس از استقرار حیوانات به انجام رسید.

روش تهیه‌ی غذای حاوی فراسیون سفید به این صورت بود که پس از تهیه‌ی بخش هوایی گیاه در مرداد ماه و اطمینان از سلامت ظاهری و تایید علمی و آسیاب نمودن گیاه، پودر به دست آمده با یک نسبت وزنی 1/15 با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای پلته (Pelleted) تولید گردید (9). در این بررسی از آن دسته موش‌های صحرایی نری استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری میزان گلوکز سرم آن‌ها پایین‌تر از حد 250 میلی گرم بر دسی‌لیتر بود. موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، گروه کنترل دریافت کننده‌ی فراسیون، گروه دیابتی و گروه دیابتی دریافت کننده‌ی فراسیون تقسیم شدند. برای دیابتی نمودن حیوانات از داروی استرپتوزوتوسین (STZ) به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان 60 میلی گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده گردید (12). حجم محلول

افزایش سطح گلوکز خون و تشدید پراکسیداسیون لیپیدی موجب افزایش بروز آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی - عروقی می‌گردند. هدف اصلی به کارگیری روش‌های درمانی در دیابت قندی برقراری میزان قند خون در حد طبیعی و جلوگیری یا به تعویق انداختن ظهور عوارض آن می‌باشد. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنیته‌ی این بیماری، نیاز به ترکیبات مؤثر با حداقل عوارض جانبی در درمان دیابت و اختلالات ناشی از آن به میزان زیادی احساس می‌گردد (3). گیاهان دارویی و مشتقات آن‌ها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده اند، ولی در مورد اثر بخشی قطعی بسیاری از آن‌ها تاکنون شواهد تحقیقاتی و معتبری به دست نیامده است (4). در این راستا اثرات سودمند بسیاری برای فراسیون سفید (*Marrubium vulgare* [MV]) بیان و مشخص گردیده که تجویز آن به صورت مکمل در افراد مبتلا به دیابت نوع II، موجب بروز اثر هیپوگلیسمیک بارز شده و سطح کلسترول و تری گلیسیرید سرم را کاهش می‌دهد و اثرات مفیدی بر متابولیسم کربوهیدرات و لیپیدها اعمال می‌کند (4). به علاوه، فراسیون سفید و گیاهان مشابه دارای درصد بالایی از ترکیبات حفاظت کننده و آنتی اکسیدانت نظیر فلاونوئیدها می‌باشند (5) که در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن به دنبال دیابت قندی مؤثر می‌باشند (6). هم‌چنین تحقیقات (2003) نشان داده‌اند که استرهای فنیل پروپانوئید مستخرج از فراسیون سفید از طریق مهار آنزیم سیکلوآکسیژناز دارای خاصیت ضد التهابی می‌باشند (7). اثر کاهش دهنده‌ی فشار خون این گیاه در مدل تجربی هیپرتانسیون و اثرات برطرف کننده‌ی بی‌اشتهایی، ضدسرفه و کاربرد آن در درمان برونشیت حاد و سوءهضم مورد تایید قرار گرفته است (8). بنابراین با توجه به وجود شواهدی مبنی بر اثرات مفید فراسیون سفید در برخی بیماری‌ها، این تحقیق اثر مصرف

کلرور پتاسیم (10 تا 50 میلی مولار) و نورآدرنالین (10-9 تا 10-4 مولار) قرار گرفت. برای ثبت و آنالیز داده‌ها نیز از نرم‌افزار Physiograph I (شرکت بهینه آرمان، تهران) استفاده گردید. پاسخ انقباضی در تمامی بررسی‌ها به صورت گرم به ازای واحد سطح آنورت (گرم بر میلی متر مربع) گزارش گردید. برای محاسبه‌ی سطح مقطع رگی (Cross Sectional Area [CSA])، از روش متداول توصیف شده برخی از محققان (1990) استفاده گردید (10). برای مقایسه‌ی نتایج پارامترهای وزن و گلوکز سرم در هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر (Repeated measure) و برای مقایسه‌ی گروه‌ها در مورد نتایج انقباض عروقی از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی استفاده گردید.

یافته‌ها

بررسی وزن موش‌ها در هفته‌ی قبل از بررسی و در هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی (جدول 1) نشان داد که در هفته‌ی قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین وزن گروه‌ها وجود نداشت. در موش‌های دیابتی تیمار نشده، کاهش معنی‌داری در وزن هفته‌ی چهارم ($P=0/008$) و هفته‌ی هشتم ($P=0/003$) نسبت به هفته‌ی قبل از بررسی مشاهده گردید. در گروه دیابتی تحت تیمار با فراسیون سفید نیز در هفته‌ی هشتم کاهش معنی‌دار وزن نسبت به هفته‌ی قبل از بررسی (به میزان کمتر از گروه دیابتی درمان نشده)، مشاهده شد ($P=0/009$). تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی تحت تیمار و درمان نشده فقط در هفته‌ی چهارم معنی‌دار بود ($P=0/04$). بررسی میزان گلوکز سرم هفته‌ی قبل از بررسی و هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی (جدول 1) نشان داد که در هفته‌ی قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری

تزریقی به هر حیوان 0/5 میلی‌لیتر بود. اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست شیمی) قبل از مداخله و در هفته‌های چهارم و هشتم پس از مداخله انجام شد. پس از گذشت 2 ماه، موش‌ها با استفاده از اتر بیهوش شده، پس از باز کردن قفسه‌ی سینه، آنورت سینه‌ای جدا و در داخل محلول کربس (که به طور مداوم به داخل آن گاز کربوژن دمیده می‌شد) قرار داده شد. ترکیب شیمیایی محلول کربس مورد استفاده در تمام آزمایش‌ها به قرار زیر بود (بر حسب میلی مولار):

کلرو سدیم 118/5؛ کلرور پتاسیم، 4/74؛ کلرور کلسیم، 5/2؛ سولفات منیزیم، 1/18؛ بیکربنات سدیم 24/9؛ فسفات دی‌هیدروژن پتاسیم، 1/18 و کلوگز، 10 (13).

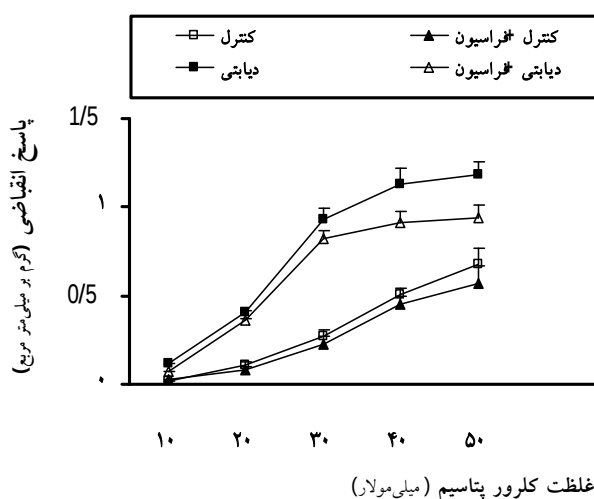
در داخل محلول کربس سرد، آنورت به دقت از بافت پیوندی اطراف پاک شده، سپس به حلقه‌هایی به طول تقریبی 4 میلی‌متر تقسیم گردید. برای حصول اطمینان از سلامت آندوتلیوم، پس از ایجاد انقباض با غلظت 10-6 مولار نورآدرنالین، استیل کولین با غلظت 10-5 مولار به حمام بافت اضافه می‌شد. مشاهده‌ی پاسخ شل شدگی بیشتر از 30 درصد در حلقه‌های آنورت به عنوان ملاک سالم بودن آندوتلیوم در نظر گرفته می‌شد (13). برای ثبت پاسخ‌گویی، حلقه‌های آنورتی به کمک سیم‌های پلاتینی L شکل که به موازات هم قرار می‌گرفتند از یک طرف به قلاب شیشه‌ای و از طرف دیگر به ترانس دیوسر ایزومتریک F-60 متصل می‌شدند. در این بررسی کشش استراحتی (Resting Tension) اعمال شده به حلقه‌های آنورتی 2 گرم بود. پس از اعمال این کشش، 60 تا 90 دقیقه به بافت اجازه داده می‌شد تا وضعیت ثابت پیدا کند. محلول کربس داخل حمام بافت هم هر 30 دقیقه تعویض می‌شد. پس از حصول حالت تعادل، بافت به ترتیب در معرض غلظت‌های افزایش یابنده‌ی

جدول 1: مقایسه‌ی میزان وزن و گلوکز سرم در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی قبل و پس از تجویز خوراکی فراسیون سفید، تهران 1382

گروه	وزن بدن (گرم)		میزان گلوکز سرم (میلی گرم بر دسی لیتر)	
	انحراف معیار $\pm$ میانگین		انحراف معیار $\pm$ میانگین	
	قبل از بررسی	پس از بررسی	قبل از بررسی	پس از بررسی
کنترل	هفته هشتم	هفته چهارم	هفته هشتم	هفته چهارم
	294/5 $\pm$ 4/9	310/5 $\pm$ 6/3	325/6 $\pm$ 6/1	132/8 $\pm$ 11/5
کنترل + فراسیون	هفته هشتم	هفته چهارم	هفته هشتم	هفته چهارم
	305/8 $\pm$ 6/2	313/9 $\pm$ 8/1	318/9 $\pm$ 8/2	147/1 $\pm$ 5/2
دیابتی	هفته هشتم	هفته چهارم	هفته هشتم	هفته چهارم
	297/6 $\pm$ 6/8	224/1 $\pm$ 11/4*	198/1 $\pm$ 8/7 **	124/6 $\pm$ 6/8
دیابتی + فراسیون	هفته هشتم	هفته چهارم	هفته هشتم	هفته چهارم
	301/9 $\pm$ 7/9	263/1 $\pm$ 9/5	227/9 $\pm$ 9/7*	135/6 $\pm$ 9/5

*P=0/01 **P= 0/005 ***P=0/0007

موش‌های دیابتی با فراسیون موجب کاهش معنی‌داری در حداکثر پاسخ انقباضی در مورد کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده گردید، به این صورت که حداکثر پاسخ انقباضی برای کلرور پتاسیم در گروه دیابتی درمان شده 20/3 درصد ($P= 0/03$) و برای نورآدرنالین در همین گروه 19/1 درصد ($P= 0/03$) کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود.

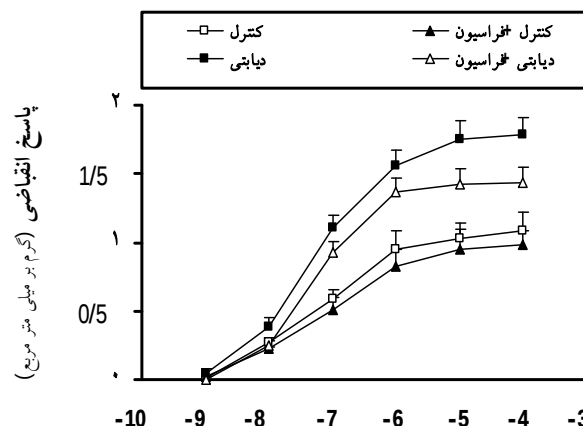


نمودار 1: میانگین و انحراف معیار پاسخ انقباضی گروه‌های کنترل و بیمار به کلرور پتاسیم 8 هفته پس از تجویز فراسیون سفید، تهران 1382

بین گروه‌ها وجود نداشت، اما در موش‌های دیابتی درمان نشده بین سطح گلوکز قبل از بررسی و هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی افزایش معنی‌داری مشاهده گردید ($P= 0/0007$). هم‌چنین تیمار با فراسیون سفید هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در سطح گلوکز گروه‌های کنترل قبل و هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی ایجاد نمود. نتایج نشان داد که درمان موش‌های دیابتی با فراسیون سفید نیز هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در سطح گلوکز سرم در هفته‌های چهارم و هشتم در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده، ایجاد نمود. پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در مورد حلقه‌های آنورتنی دارای آندوتلیوم پس از گذشت 2 ماه برای تمامی گروه‌ها از الگوی وابسته به غلظت تبعیت نمود (نمودار 1 و 2).

حداکثر پاسخ انقباضی برای کلرور پتاسیم (غلظت 50 میلی مولار) و نورآدرنالین (غلظت 4-10 مولار) تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه کنترل و کنترل تحت تیمار با فراسیون نشان نداد. از طرف دیگر، حالت دیابت موجب افزایش پاسخ‌گویی حلقه‌های آنورتنی به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین گردید ($P= 0/009$). درمان

هیپرگلیسمی و تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از آن را، دلیل بروز این عوارض می‌دانند (11). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در دیابت قندی اختلال متابولیسم گلوکز و گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها سبب تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژنی می‌شوند که افزایش رادیکال‌های آزاد و کاهش دفاع آنتی اکسیدانی نقش مهمی در ایجاد آتروسکلروز و افزایش نفوذ پذیری و اسکلروز عروق خونی دارند. به علاوه در بیماران دیابتی تولید رادیکال‌های آزاد از طریق اتواکسیداسیون گلوکز، فعال شدن مسیر سیکلو اکسیژناز و تولید اکسیژن فعال به وسیله‌ی کربوهیدرات و چربی‌ها افزایش می‌یابد (12). نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی دارای آندوتلیوم نسبت به نورآدرنالین و کلرور پتاسیم در موش‌های صحرایی نر دیابتی به طور معنی‌داری در مقایسه با حیوانات سالم افزایش یافته است که با نتایج مطالعات قبلی همسویی دارد (10). نتایج حاضر حاکی از آن است که مصرف خوراکی فراسیون به مدت 2 ماه توسط موش‌های دیابتی می‌تواند موجب کاهش حداکثر پاسخ انقباضی به دنبال اضافه نمودن کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در نمونه‌های واجد آندوتلیوم گردد. اگر چه ماهیت شیمیایی مواد فعال موجود در فراسیون با خاصیت ضد دیابتی و محافظت‌کننده‌ی عروقی به خوبی شناخته نشده است، ولی احتمالاً اثرات سودمند آن را می‌توان به مواد موثره به ویژه فلاونوئیدها با خاصیت آنتی اکسیدانت نسبت داد (5). در این خصوص مشخص شده است که حالت دیابت قندی با افزایش دادن گلیکوزیله شدن سوبستراهای مختلف در نواحی هدف و با وساطت محصولات نهایی پیشرفته‌ی گلیکوزیلاسیون و همچنین از طریق افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد و فعال اکسیژن و تشدید پراکسیداسیون لیپیدی و تجزیه پروتئین‌ها، عوارض جدی را در افراد و حیوانات دیابتی شده به وجود می‌آورد (11-13). بنابراین این احتمال دارد که



لگاریتم غلظت نورآدرنالین (مولار)

نمودار 2: میانگین و انحراف معیار پاسخ انقباضی گروه‌های کنترل و بیمار به نورآدرنالین 8 هفته پس از تجویز فراسیون سفید، تهران 1382

بحث

نتایج بررسی حاضر نشان داد که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فراسیون کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه دیابتی نشان نمی‌دهد، اما درمان موش‌های دیابتی با بخش هوایی این گیاه موجب کاهش معنی‌داری در حداکثر پاسخ انقباضی به آگونیست غیر اختصاصی کلرور پتاسیم و آگونیست اختصاصی نورآدرنالین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده می‌گردد.

مکانیسم‌های متفاوتی در ایجاد اختلال در ساختمان و عملکرد عروق خونی در دیابت قندی دخالت دارند. در این ارتباط ظرفیت آندوتلیوم عروق در ستنز گشاد کننده‌های عروقی مانند پروستاگلندین و نیتریک اکسید کاهش یافته و تنگ کننده‌های عروقی مانند آندوتلین به مقدار زیادی تولید می‌شوند. هر چند که در مورد نقش هیپرگلیسمی مزمن در بروز عوارض عروق بزرگ دیابت قندی شواهد قطعی وجود ندارد، ولی برخی از محققان

گیاهان هم جنس فراسیون سفید به علت دارا بودن ترکیبات فلاونوئید با خاصیت آنتی اکسیدانت در کاهش بروز عوارض دیابت در بررسی حاضر مؤثر بوده باشند (۱۵،۱۴). در این خصوص مشخص شده است که پلی فنل‌ها و فنیل پروپانویدهای موجود در بخش هوایی این گیاه موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در سطح سلولی و تغییرات نامطلوب عملکردی و ساختمانی در سیستم قلبی عروقی در برخی حالات مرضی نظیر دیابت قندی می‌گردند (16).

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش نشان داد که مصرف خوراکی و دراز مدت بخش هوایی فراسیون سفید در کاهش پاسخ انقباضی سیستم عروقی و احتمالاً در پیشگیری از بروز هیپرتانسیون در موش‌های صحرایی دیابتی مؤثر می‌باشد. هم‌چنین انجام تحقیقات وسیع‌تر جهت مشخص نمودن مکانیسم اثر این گیاه در ارتباط با پاسخ انقباضی سیستم عروقی پیشنهاد می‌گردد.

منابع

- 1- American Diabetes Association. Clinical practice recommendation, screening for diabetes. *Diabetes Care*. 1997; 20 (1): 22-4.
- 2- Gleckman R, Mory J. Diabetes-related foot infection. *J Contemp Intern Med*. 1994; 6 (8): 57-62.
- 3- Rang HP, Dale MM. *The Endocrine System Pharmacology*. 2nd ed. London: Longman Group Ltd; 1998, 504-8.
- 4- Kuhn MA, Winston D. *Herbal Therapy and Supplements: A Scientific and Traditional Approach*. Boston: Lippincott Co; 2000, 85-8.
- 5- Karioti A, Skaltsa H, Heilmann J, Sticher O. Acylated flavonoid and phenylethanoid glycosides from Marrubium velutinum. *Phytochemistry*. 2003; 64 (2): 655-60.
- 6- Kocak G, Aktan F, Canbolat O. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. *Diabetes Nutr Metab*. 2000; 13 (6): 308-18.
- 7- Sahpaz S, Garbacki N, Tits M, Bailleul F. Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from Marrubium vulgare. *J Ethnopharmacol*. 2002; 79 (3): 389-92.
- 8- Bardai SE, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Comparative study of the antihypertensive activity of Marrubium vulgare and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens*. 2004; 26 (6): 465-74.
- 9- Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice. *Acta Diabetol Lat*. 1989; 26 (1): 51-5.
- 10- 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.
- 11- Mori S, Takemoto M, Yokote K, Asaumi S, Saito Y. Hyperglycemia-induced alteration of vascular smooth muscle phenotype. *J Diabetes Complications*. 2002; 16 (1): 65-8.
- 12- Yildirim O, Buyukbingol Z. Effect of cobalt on the oxidative status in heart and aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct*. 2003; 21 (1): 27-33.

- 13- Stoenoiu MS, De Vriese AS, Brouet A, et al. Experimental diabetes induces functional and structural changes in the peritoneum. *Kidney Int.* 2002; 62 (2): 668-78.
- 14- Karioti A, Heilmann J, Skaltsa H. Labdane diterpenes from Marrubium velutinum and Marrubium cylleneum. *Phytochemistry.* 2005; 66 (9):1060-6.
- 15- Martin-Nizard F, Sahpaz S, Furman C, Fruchart JC, Duriez P, Bailleul F. Natural phenylpropanoids protect endothelial cells against oxidized LDL-induced cytotoxicity. *Planta Med.* 2003; 69 (3): 207-11.
- 16- El Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Pharmacological evidence of hypotensive activity of Marrubium vulgare and Foeniculum vulgare in spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens.* 2001; 23 (4): 329-43.