مقاله
پژوهشی

اثرات تراتوژنیک عصاره آبی بخش هوائی گیاه گل ماهور(Verbascum cheiranthifolium) بر جنین موش سوری

مهران وطنچیان[1*]،امیر دلاور[2]، شبنم شاهسوند[3]، حسین کمالی[4]

[1]استادیار گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[2]کارشناس ارشد بافت و جنین شناسی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[3]استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[4]کارشناس ارشد مهندسی شیمی، مرکز تحقیقات ایمنی فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[*]نویسنده مسئول: بجنورد، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
پست الکترونیک: vatanchian@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: *گیاه گل ماهوراز جمله گیاهان دارویی است که دارای خواص متعدد درمانی از جمله* رفع دل درد، درمان سرماخوردگی و برونشیت، ضد تب، هموروئید و میگرن *می‌باشد. لذا با توجه به مصرف عصاره این گیاه توسط ساکنین مناطق کوهستانی که به این گیاه دسترسی دارند و با توجه به عدم بررسی اثر تراتوژن احتمالی این گیاه در گذشته، مطالعه حاضربا هدف بررسی تاثیر عصاره آبی بخش هوایی گیاه گل ماهور با غلظت های مختلف در ایجاد ناهنجاری در جنین موش سوری انجام شده است.*

مواد و روش کار: *دراین مطالعه تجربی، ۵۰ سرموش سوری ماده بالغ پس از جفت گیری به صورت تصادفی به ۵ گروه (کنترل، فنی توئین و۳ گروه مورد آزمایش)تقسیم شدند. به موش های باردار گروه های فنی توئین و مورد آزمایش، در روزهای ۶، ۸، ۱۰، ۱۲و ۱۴ بارداری عصاره‌ی آبی بخش هوایی گیاه گل ماهور بصورت داخل صفاقی تزریق گردید. دوز تزریق در گروههای ۳، ۴ و ۵ به ترتیب ۲/۲۵، ۳ و ۳/۷۵ گرم بر کیلوگرم بود. سپس در روز ۱۸ حاملگی جنین ها از طریق سزارین از رحم خارج شدند و ابتدا از نظر زنده، مرده و بازجذب مورد بررسی و سپس وزن و قد آنها به ترتیب توسط ترازوی دیجیتالی و کولیس اندازه گیری شد. سپس جهت بررسی ناهنجاری های ماکروسکوپی اسکلت، بااستفاده ازتکنیک دوگانه آلیزارین ردوآلسین بلو،رنگ آمیزی گردیدند. داده‌های به دست آمده به کمک آزمون هایANOVA و مربع کای تجزیه وتحلیل شدند.*

یافته ها: *وزن و قد جنین موش های دریافت کننده عصاره آبی بخش هوایی گیاه گل ماهورکاهش قابل ملاحظه ای را نشان دادند. ناهنجاری های اسکلتی متعدد در گروه های دریافت کننده عصاره آبی مشاهده شد که از آن جمله می توان به انگشت اضافه، دنده اضافه، دنده بهم چسبیده، اسکولیوزیس، اسپاینابیفدا، شکاف کام و استخوانی شدن ناقص جمجمه اشاره کرد.*

نتیجه گیری: *عصاره گیاه گل ماهور می‌تواند منجر به کاهش رشد و ایجاد ناهنجاری های مختلف درجنین شود و لذا لازم است مصرف این گیاه در دوران بارداری با احتیاط صورت گیرد.*

واژه های کلیدی: *تراتوژن، ناهنجاری اسکلتی، گل ماهور، موش سوری*

وصول:۹۳/۶/۱۰
اصلاح:۹۳/۹/۱۸
پذیرش:۹۳/۱۱/۱۸

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی سال ۹۳؛ دوره ۶ (۴): ۹۶۷-۹۵۷
Journal of North Khorasan University 2014;6(4):957-967

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

مقدمه

احتمال ابتلا به بیماری در زنان در طول بارداری وجود دارد و احتمال نیاز به درمان باداروهای تجویزی برای محافظت از خود و جنین وجود دارد. در شرایط دیگر، ممکن است مادر باردار بدون آگاهی از باردار بودنش، به مصرف دارو بپردازد و یا در حالی که تحت درمان است قصد باردار شدن کند. برخی از زنان باردارنیز با این تصور که درمانهای طبیعی اختلال آفرین نیستند و عوارضی برای مادر و جنین در بر ندارند اقدام به خوددرمانی با ترکیبات گیاهی می‌کنند که می‌توانند باعث بروز نقایص زمان تولد شوند [۱].

نقایص مادرزادی می‌تواند ناشی ازعوامل ارثی و محیطی باشد که یکی ازمهمترین عوامل محیطی، استفاده از برخی داروها در دوران بارداری می‌باشد [۳،۲].

متابولیت‌های ثانویه گیاهی فراوانی شناخته شده‌اند که دارای اثرات سمی برجنین می‌باشند و باعث بروز ضایعات برجنین یا نوزاد می‌شوند. عوارض مصرف این گیاهان بر روی مادر ممکن است خفیف باشد؛ از قبیل کاهش موقتی یا جزیی در توانایی باروری و یا ممکن است شدید باشد؛ مانند سقط جنین یا نقص عضو شدید هنگام تولد که باعث مرده به دنیا آمدن جنین‌می‌شود. گیاهان شناخته شده‌ای که باعث نقص جنین در حیوانات می‌شوند، شامل گونه های مختلف ازجنس‌های Oxytropis، Astragalus، Nicotiana، Conium، Lupinus و Veratrum می باشند. در بسیاری موارد نیز ترکیبات ثانویه باعث نقص جنین می‌شوند که شامل آلکالوئیدهای استروئیدی، کینولیزیدین و پیپریدین می‌باشند [۴].

گل ماهور یا خرگوشک با نام علمی Verbascum cheiranthifolium گیاه علفی دو ساله است که دارای گل‌های زرد رنگ و برگ‌ها با کرک‌های پنبه‌ای و دارای ساقه ضخیم به ارتفاع حدود ۲ متر می‌باشد که در زمین های بایر، جنگل‌ها و مزارع می‌روید. در نواحی کوهستانی نیز تا حد ۱۸۰سانتی‌متری بالا می‌رود [۵]. در مناطق مختلف دنیا و ایران به نام‌های علف خرگوش، خرگوشک، گل ماهور و علف ماهور نامیده می‌شود و در کتب سنتی به نام‌های قلونس و بوصیر و آذان الدب، بریز، لبیده آورده شده است [۶]. به طور کلی گیاهان این جنس را Molene و به انگلیسی Mullen و Lungwort وTorches می‌نامند. که از خانواده پروانه آسا هستند [۷].

بررسی پراکندگی این گیاه نشان می‌دهد که ۶۰ درصد از ۳۶۰ گونه موجود در جهان در ترکیه و ایران وجود دارد که سهم ایران حدود ۴۲ گونه می‌باشد [۸].

ترکیبات اصلی عصاره‌ی گونه‌های ورباسکوم عبارتند از: فلاونوئیدها، ساپونین‌ها، ایریدوئیدها، فنیل اتانوئیدگلیکوزید، مونوترپن گلوکوزید، استروئید، اسپرمن آلکالوئید، اسیدفنل، اسید چرب، تانن، کاروتن و غیره [۹].

همچنین گل‌های این گیاه دارای اسانسی به رنگ زرد روشن،رزین و لعاب فراوان است. دانه آن و گونه های مختلف دیگر، اثر سمی دارد و برای شکار ماهی استفاده می‌شود [۱۰]. از مهمترین خواص درمانی این گیاه می توان مواردی چون رفع دل درد، سرماخوردگی، برونشیت، تب، ضد هموروئید و میگرن رانام برد. کاربرد این گیاه در طب سنتی متنوع و به عنوان نرم کننده، خلط‌آور، معرق و به صورت غرغره در معالجه آسم قابل ذکر می‌باشد [۱۱].

همچنین گل‌های این گیاه اثر نرم کنندگی، ضد تشنج، معرق دارد و در طب عوام سابقا از گل‌های آن برای رفع تنگی نفس، بی‌اشتهایی، کم شدن مقدار ادرار استفاده می شده است. اطبای قدیم آنرا بهترین نرم کننده ذکر نموده و در رفع بیماریهای مجاری هاضمه، مجاری ادرار، اسهال های ساده و قولنج موثر می دانستند [۱۲].

تصویر ۱: گیاه گل ماهور(**Verbascum cheiranthifolium**)

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

عصاره اتانولی ریشه V.thapsus در انواع مدل بهبود زخم نشان داده که این عصاره باعث افزایش رسوب کلاژن در محل زخم و روند بهبودی آن می‌شود [۱۳].
تاثیر ساپونین، فلاونوئید و فنیل اتانوئید گل‌های mullein روی تکثیر خودبخودی لنفوسیت‌های طحال موش نشان داده شده است. luteolin، ورباسکوزید، ورباسکوساپونین و فورسیتوسیدB موجود در گیاه مذکور دارای خاصیت سیتوتوکسیک و سرکوب سیستم ایمنی می‌باشد [۱۴].
همچنین این گیاه دارای اثراتی چون ضدانگل [۱۶،۱۵] و ضدالتهاب، ضدسرفه، ضدتومورو درمان کنندگی مشکلات تنفسی [۱۷] و دارای خواص آنتی‌اکسیدانی [۱۸] می باشند.
لذا باتوجه به کاربرد نسبتا وسیع گل ماهور در مناطق مختلف دنیا و ایران و با توجه به رویش این گیاه در استان خراسان شمالی و مصرف آن توسط ساکنین منطقه از یک سو و نبود اطلاعات مربوط به عوارض و خطرات مصرف عصاره این گیاه از سوی دیگر در این پژوهش در نظر است اثرات تراتوژنی عصاره آبی بخش‌های هوایی گیاه گل ماهور بر روی جنین موش سوری مورد مطالعه قرار گیرد.

روش کار

مشخصات گیاه و روش عصاره گیری: در این مطالعه اندام هوایی گیاه گل ماهور توسط پژوهشگر از مناطق کوهستانی اطراف شهرستان بجنورد در فصل رویش جمع آوری گردید و پس از تائید متخصص گیاه شناس مرکز تحقیقات گیاه شناسی دانشگاه فردوسی مشهد با شماره ۳۸۳۸۳ (SUMH) هرباریوم شد.
بعد از خشک شدن گیاه در دمای اتاق، عصاره گیری به روش خیساندن به کمک آب مقطر دوبار تقطیر بمدت ۴۸ ساعت انجام شد. برای این منظور ۱۰۰۰ سی سی آب مقطر بر روی ۲۰۰ گرم پودر گیاه ریخته شد تا حدی که روی پودر را بپوشاند و ۴۸ ساعت بعد، پس از صاف کردن به کمک صافی، مجموعه به دستگاه روتاری جهت تغلیظ منتقل شد. در نهایت عصاره حاصله در حرارت ۴۰ درجه سانتی گراد خشک شد [۱۹].
تعیین LD50: در این بررسی عصاره آماده شده، به موش های سوری نر بالغ تزریق شد. تعیین دوز کشنده بر اساس روش استاندارد OECD-GLP انجام گردید [۲۰]. بر این اساس در این مطالعه میزان LD50 عصاره آبی بخش هوایی گیاه گل ماهور ۸/۰۸ گرم بر کیلوگرم تعیین گردید.
تعیین حداکثر دوز قابل تحمل (MTD): جهت تعیین حداکثر دوز قابل تحمل دوز های ۵، ۳، ۲ گرم بر کیلو گرم به گروه های ۵ تایی موش سوری نر بالغ بر اساس روش استاندارد OECD-GLP تزریق گردید. بر این اساس میزان حداکثر دوز قابل تحمل ۳ گرم بر کیلوگرم تعیین گردید و معیار دوز تزریق به گروه‌های آزمایش قرار گرفت [۲۰].
حیوانات مورد آزمایش و شرایط نگهداری حیوانات: جهت انجام این مطالعه، موش های سوری از نژاد Balb/c از مرکز تحقیقات رازی مشهد خریداری و پس از انتقال به حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی بجنورد تحت شرایط ثابت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای مناسب ۱۷ تا ۲۳درجه سانتی گراد قرار گرفتند و درجه حرارت حیوان خانه در تمام مدت ثابت نگه داری شد. غذای مورد استفاده آنها، غذای فشرده و آماده ساخت کارخانه خوراک دام پارس و آب مصرفی، آب تصفیه شده شهری بود که در ظروف آبخوری از جنس پلی اتیلن در دسترس حیوان قرار می‌گرفت. گروههای مورد مطالعه: تعداد ۵۰ سر موش ماده پس از طی دوره نگهداری و تطابق با محیط جدید، در اولین ساعات دوره روشنایی و روز هشتم نگه‌داری هر ۳ سر موش ماده با یک موش نر در یک قفس قرار داده شدند. سپس به طور مرتب موش‌ها در ساعت ۶ صبح از نظر پلاک واژینال بررسی شدند. زمان مشاهده پلاک واژینال روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد و کلیه موش های باردار در قفس‌های دیگری نگه داری شدند. موش های باردار به طور تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند:
گروه ۱: (کنترل) که هیچ گونه دارویی دریافت نمی‌کردند.
گروه ۲: (فنی توئین) که دوز ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم فنی توئین را در روز های ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۴بارداری به صورت داخل صفاقی دریافت کردند [۲۱].
گروه ۳، ۴، ۵: که به‌ترتیب دوزهای ۲/۲۵، ۳ و ۳/۷۵ گرم بر کیلوگرم را در روز های ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۴بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. در روز ۱۸ بارداری کلیه موش های باردار بیهوش شدند و با شکافتن جدار قدامی شکمی،

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

جنین‌ها از لوله رحمی خارج شده و سپس در سرم فیزیولوژی قرار گرفتند. جنین‌ها با ترازوی حساس دیجیتالی (مدل DENVER) توزین شدند و قد از فرق سر تا نشیمنگاه با استفاده از کولیس اندازه‌گیری و از نظر ناهنجاری‌های قابل مشاهده بررسی گردیدند. پس از رنگ آمیزی آلیزارین رد و آلسین بلو کلیه ناهنجاری‌های اسکلتی به‌وسیله استریومیکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفتند.

رنگ آمیزی اسکلت :

۱. پس از کندن پوست و در آوردن احشا به مدت ۳ روز در الکل ۷۰٪ قرار می گیرید.
۲. رنگ آمیزی غضروف با آلسین بلو بمدت۳روز
۳. اتانول ۹۵ بمدت ۶ ساعت
۴. پتاس ۲٪ بمدت ۲۴-۱۲ساعت
۵. رنگ آمیزی استخوان با آلیزارین رد بمدت ۲روز
۶. محلول یک به یک پتاس ۱٪ و گلیسرول ۲۰٪ به مدت ۲۴ ساعت
۷. محلول ۱به ۱ گلیسرول خالص‌بمدت ۲۴ساعت

این رنگ آمیزی برای تشخیص قسمت‌های غضروفی و استخوانی و نیز مراکز استخوان سازی ونیز تخمین غضروف نسبت به استخوان مفید می باشد [۲۳،۲۲].

داده‌ها با استفاده‌ازنرم افزارآماری (SPSS نسخه۲۰) و آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون مربع کای و آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌ها به صورت میانگین، انحراف معیار و فراوانی توصیف شدند.

یافته ها

یافته‌های‌تاثیر عصاره‌ی‌آبی بخش هوایی گیاه گل ماهور بر میزان زنده ماندن و بازجذب جنین‌ها: در این مطالعه جمعا ۱۵۰ عدد جنین از گروه های کنترل، فنی توئین و گروههای آزمایش بدست آمد. سپس جنین‌ها از نظر ماکروسکوپی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. از ۵۲ عدد جنین در گروه کنترل همگی زنده و متحرک بودند. در گروه فنی توئین از ۳۸ عدد جنین ۲ مورد جذب شدگی (۵/۳ درصد) را نشان دادند و در گروه ۳، ۴و ۵ به ترتیب ۷۱/۴۲، ۱۰۰و ۱۰۰درصد جذب شدگی مشاهده گردید.

یافته‌های تاثیر عصاره‌ی آبی بخش هوایی گیاه گل ماهور بر قد، وزن جنین‌ها و وزن رحم حاوی جنین: یافته های بدست آمده از بررسی اندازه طول سری-نشیمنگاهی و توزین جنین ها حاکی از آن است که تزریق عصاره آبی بخش هوایی گیاه گل ماهور سبب کاهش معنی دار اندازه و وزن جنین های زنده مانده در گروه ۳ در مقایسه با گروه کنترل می‌شود (جدول ۱) (P<۰/۰۵).

توزین رحم های حاوی جنین در گروههای ۵ گانه نشان داد که با تزریق عصاره گیاه، وزن رحم حاوی جنین از۱۸/۴±۴/۲ گرم در گروه کنترل به ترتیب در گروه های ۳ و ۴ و ۵ به ۴/۶۵±۳/۵۶، ۱/۴۱±۰/۲۸ و ۰/۸۴±۰/۱۳ گرم کاهش یافت که با P<۰/۰۵ معنی دار می‌باشد.

متغییر	شاخص	گروه کنترل و آزمایش				
		کنترل	فنی توئین	گروه۳	گروه۴	گروه۵
کل جنین ها	تعداد	۵۲	۳۸	۱۴	۲۰	۲۶
وزن جنین ها (gr)	Mean±SD	۱/۲۶ ±۰/۲	۰/۸۷±۰/۱۶	۰/۹۷±۰/۱۹	-	-
قد جنین ها (mm)	Mean±SD	۲۶/۱۷±۲/۰۳	۱۸/۳۴±۲	۱۷/۱۵±۰/۸۳	-	-
وزن رحم و جنین(gr)	Mean±SD	۱۸/۴±۴/۲	۱۲/۴±۱/۶	۴/۶۵±۳/۵۶	۱/۴۱±۰/۲۸	۰/۸۴±۰/۱۳

جدول ۱: مقایسه وزن رحم موش های باردار و قد و وزن جنین موش های مورد مطالعه در گروه های مختلف (داده ها به صورت انحراف معیار± میانگین می‌باشد.گروههای آزمایش به ترتیب دوزهای ۲/۲۵، ۳ و ۳/۷۵گرم بر کیلوگرم از عصاره بخش هوایی گیاه گل ماهور را بصورت داخل صفاقی دریافت کردند).

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

متغییر	شاخص	گروه کنترل و آزمایش				
		کنترل	فنی توئین	گروه۳	گروه۴	گروه۵
کل جنین ها	تعداد(درصد)	۵۲	۳۸	۱۴	۲۰	۲۶
جنین های زنده	تعداد(درصد)	۵۲ (٪۱۰۰)	۳۶ (٪۹۴/۷)	۴ (٪۲۸/۵۷)	۰	۰
جنین‌های‌جذب شده	تعداد(درصد)	۰	۲ (٪۵/۳)	۱۰(٪۷۱/۴۲)***	۰	۰
شکاف کام	تعداد(درصد)	۰	۳ (٪۷/۹)	۱ (٪۷/۱۴)*	۰	۰
اسپاینابیفیدا	تعداد(درصد)	۰	۵ (٪۱۳/۲)	۱۴ (٪۱۰۰)***	۰	۰
دنده اضافه	تعداد(درصد)	۰	۴ (٪۱۰/۵)	۱ (٪۷/۱۴)*	۰	۰
دنده بهم چسبیده	تعداد(درصد)	۰	۱۰ (٪۲۶/۳)	۲(٪۱۴/۲۸)*	۰	۰
انگشت اضافه	تعداد(درصد)	۰	۳۱ (٪۸۱/۶)	۱۴ (٪۱۰۰)***	۰	۰
استخوانی شدن ناقص جمجمه	تعداد(درصد)	۰	۳۵ (٪۹۲/۱)	۱۴ (٪۱۰۰)***	۰	۰
اسکولیوزیس	تعداد(درصد)	۰	۴ (٪۱۰/۵)	۳(٪۲۱/۴۲)*	۰	۰

جدول ۲: مقایسه انواع آنومالی مشاهده شده درجنین موش های مورد مطالعه در گروه های مختلف(گروه های مورد آزمایش به ترتیب دوزهای ۲/۲۵، ۳ و ۳/۷۵گرم بر کیلوگرم از عصاره بخش هوایی گیاه گل ماهور را بصورت داخل صفاقی دریافت کردند)(*P<۰/۰۵، ***P<۰/۰۰۱).

یافته‌های تاثیر عصاره‌ی آبی بخش هوایی گیاه گل ماهور بر مورفولوژی جنین‌ها از نظر بروز انواع آنومالی ها: در بررسی مورفولوژی جنین های بدست آمده از گروه فنی توئین و گروه ۳ (دوز پایین عصاره‌ی آبی بخش هوایی گیاه گل ماهور)، ناهنجاریهای اسکلتی شامل ناهنجاریهای دنده ای، اسپاینابیفیدا، اسکولیوزیس، انگشت اضافه و استخوانی شدن ناقص جمجمه در تعدادی از جنین های زنده مانده مشاهده گردید (جدول ۲). کلیه‌ی جنین‌های بدست آمده از گروههای دریافت کننده عصاره آبی بخش هوایی ازنظر استخوانی شدن و تکمیل قوس مهره‌ها و جمجمه دچارنقص و عدم تکامل بودندکه بطور معنی داری با گروه کنترل متفاوت است (P<۰/۰۵). در گروه ۳، به میزان ۱۴/۲۸ درصد فراوانی دنده به هم چسبیده مشاهده گردید. از نظر دنده اضافه گروه دریافت کننده فنی‌توئین و گروه ۳ به ترتیب ۱۰/۵ و ۷/۱۴ درصد فراوانی را نشان دادند. از نظر آنومالی انگشت‌اضافه و اسپاینا بیفیدا و نیز استخوانی شدن ناقص جمجمه، تمام جنین‌های دریافت کننده عصاره آبی بخش هوایی با دوز پایین(گروه ۳ آزمایش)۱۰۰ درصد فراوانی را نشان دادند. از نظر ناهنجاری شکاف کام در گروه دریافت کننده عصاره آبی بخش هوایی با دوز پایین (گروه ۳ آزمایش)۷/۱۴ درصد فراوانی مشاهده گردید. میزان بروزاسکولیوزیس در گروه دریافت کننده عصاره آبی بخش هوایی با دوز پایین (گروه ۳ آزمایش) ۲۱/۴۲ درصد ثبت گردید (جدول ۲).

بحث

نتایج بررسی اثرات تراتوژنیک عصاره‌ی آبی بخش هوایی گیاه گل ماهور بر روی رشد و نمو جنین موش سوری، نشان داد که عصاره آبی این گیاه حاوی ترکیباتی است که می‌تواند به شدت بر رشد طبیعی جنین و شاخص های امبریومورفومتریک و امبریولوژیک تاثیر گذارد. اثرات عصاره وابسته به دوز است به نحوی که با افزایش دوز شدت اثرات تراتولوژیک افزایش می‌یابد. بنحویکه در برخی از گروههای دریافت کننده دوزهای متوسط و بالای عصاره آبی گیاه گل ماهور، به میزان ۱۰۰ درصد جذب شدگی

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

جنینی مشاهده گردید و هیچیک از جنین ها زنده نماندند. بر اساس نتایج بدست آمده طول سری‌دمی جنین هایی که عصاره آبی را دریافت کردند کاهش می‌یابد که این کاهش در گروه ۳ اختلاف معنی‌داری را با گروه کنترل نشان می‌دهد ($P<0/05$). این احتمال وجود دارد که کاهش طول سری دمی دیده شده در جنین‌های گروه مورد آزمایش به دلیل وجود آلکالوئیدهای موجود در گیاه گل ماهور باشد [۲۴]، زیرا یافته‌های حاصل از بررسی بر روی ترکیبات آلکالوئید، مثل بربرین میوه زرشک، حاکی از آن است. بربرین یک کاتیون آلی است که از غشا به آسانی رد شده و با مولکول DNA تشکیل کمپلکس می‌دهد و باعث تغییرات ساختمانی در DNA می‌شود و منجر به تغییر اعمال تنظیمی ژن‌ها گشته و در مسیر تمایز، اختلال ایجاد می‌کند [۲۶،۲۵]

آلکالوئیدها سبب مهار دریافت اکسیژن توسط سلول می گردد و مهار کامل دریافت اکسیژن باعث مرگ سلولی و توقف رشد و یا کاهش رشد جنین‌ها خواهد شد [۲۷]. وزن و طول جنین، مهمترین پارامتر در بررسی اثر تراتوژن ها هستند و کاهش و افزایش وزن و طول بدن جنین با ژن های موجود در هر فرد مرتبط است [۲۸]. مصرف چربی برای تولید پروژسترون که برای لانه گزینی و تشکیل جنین اولیه لازم بوده ضروری است. اندازه و وزن جنین هایی که ازیک کیسه رحم با تعداد کمی لانه‌گزینی به دست آمده‌اند نسبت به جنین هایی که در رحم با لانه گزینی بیشتر هستند بالاتر است که این موضوع مرتبط با تغذیه جنین است. تعداد لانه گزینی کم در رحم منجر به دریافت غذای بیشتر توسط جنین و افزایش وزن و طول بالا خواهد شد [۲۹].

مرگ جنین در این مطالعه که در گروه ۳، ۴ و ۵ بترتیب ۷۱/۴۲، ۱۰۰ و ۱۰۰درصد جذب شدگی را نشان داد بر اساس اختلال درفرآیند تقسیم و تمایز سلولی ایجاد می شود به طوری که جنین نمی‌تواند زنده بماند، علاوه بر در صورت زنده ماندن، جنین نمی‌تواند در رحم مادر رشد و نموش را به پایان برساند و با اندازه‌ای کوچکتر در مقایسه با جنین‌های عادی، متولد می‌شوند [۳۰].

هورمون پروژسترون برای حفظ بارداری و لانه گزینی جنین ضروری است وکاهش آن منجر به کاهش رشد و جذب شدن جنین می شود. همچنین با بررسی انجام گرفته، مشخص شده است که ساپونین‌ها می‌توانند منجربه کاهش ترشح این هورمون از جسم زرد شوند [۳۱]. از سوی دیگر ساپونین دارای خاصیت سقطزایی، ضدزایگوت و خاصیت ضد لانه گزینی [۳۲] و دارای اثر تراتوژنی بوده و باعث سقط یا مرگ جنین درخرگوش و موش‌ها می‌شود [۳۳]. همچنین این ترکیب سبب افزایش انقباضات رحم می‌شود [۳۴]. لذا با در نظر گرفتن مجموعه اثرات ضدجنینی ساپونین موجود در عصاره گیاه گل ماهور، می‌توان کاهش رشد و جذب شدن جنین ها را به وجود این ترکیبات در عصاره گیاه نسبت داد [۳۵].

کاهش غلظت پروژسترون در موش تا ۲۰٪ حد طبیعی، هیچ گونه اثری بر بقای جنین و رشد جنین یا جفت ندارد [۳۶]. با این تفاسیر می‌توان اینطور استنباط کرد که گیاه گل ماهور به دلیل وجود ترکیبات فلاونوئیدی، باعث تغییرات قابل توجهی در سطح عملکرد محور هیپوتالاموس_هیپوفیز_گناد می‌شود.

بنظر می‌رسد کاهش میزان پروژسترون توسط گیاه گل ماهور بیش از ۲۰٪ بوده که این امر منجر به عدم توانایی حفظ جنین و جذب آن می‌شود. از طرفی بعد از روز ۱۱ بارداری، پروژسترون به تنهایی قادر به حفظ بارداری نیست، بلکه به مقادیر کم استرادیول نیز نیاز می‌باشد. نیاز به استرادیول در روز ۱۱ حاملگی آغاز می‌شود و حداقل ۳-۴ روز طول می‌کشد [۳۷]. با توجه به اینکه درمطالعه حاضر، تزریق عصاره در روزهای ۶- ۱۴ (به صورت یک روز در میان) بارداری صورت گرفته است و متابولیسم گیاه به کندی دربدن صورت می‌گیرد و از آنجایی که از روز ۱۱ بارداری استرادیول نیز جهت حفظ بارداری لازم است، احتمالا این گیاه توانسته است با تاثیری که بر عملکرد محور هیپوتالاموس_هیپوفیز و گناد می‌گذارد، منجر به کاهش استرادیول شود.

آنزیم هیستون د-استیلاز (HDAC) در تنظیم بیان ژنهای بازسازی کروماتین به خصوص در غضروف پیش هایپرتروفی نقش دارد [۳۸] و می‌تواند منجر به قطع تکثیر، تمایز و آپوپتوزشود [۳۹]. فعالیت این آنزیم برای رشد و نمو جنین بسیار مهم است که حذف آنزیم هیستون د-استیلاز (HDAC) در اوایل رشد منجر به

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

نقص و عقب ماندگی رشد جنین می‌شود [۴۰]. مطالعات حیوانی نشان داده که مهار این آنزیم منجر به ناهنجاری های اسکلتی [۴۱] و لوله عصبی [۴۲] می‌شود که ازمهمترین داروهای مهارکننده این آنزیم‌داروهای ضد باکتری هستند که سبب هیپراستیلاسیون در سومیت‌ها می‌شوند [۴۳] و ساپونین که یکی از ترکیبات مهم گل ماهور بوده و خاصیت آنتی‌باکتریال آن نیز مشخص شده و به نظر می‌رسد که با مهار این آنزیم می‌تواند منجر به بروز طیفی از ناهنجاری‌ها شود [۴۴].

مسیر موالونات یک مسیر پیچیده با کلسترول به عنوان یک محصول ضروری می‌باشد و در بافت‌های جنینی، کلسترول برای الگوهای رشد طبیعی مورد نیاز است، سنتز هورمون‌های‌استروئیدی برای فعال شدن مورفوژنز shh لازم و ضروری است [۴۵] و از آنجا که پروتئین shh به عنوان تنظیم کننده کلیدی رشد جنینی و الگودهی و شکل‌گیری ساختارهای جنینی عمل می‌کند، لذا مهار سنتز این پروتئین منجر به نقایص هنگام تولد می‌شوند [۴۶] و آنزیم هیدروکسی متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز (HMG COA) مهار کننده در مسیر موالونات است [۴۷] و از آنجا که ترکیبات ساپونین و اثر آنها برروی کاهش کلسترول مشخص شده است [۴۸]، لذا ساپونین با کاهش کلسترول که یک ترکیب ضروری برای ساخت هورمون استروئیدی است می‌تواند منجر به ایجاد ناهنجاری شود. استرس اکسیداتیو یک عدم تعادل بین تولید انواع رادیکال‌های آزاد O_2 و سیستم بیولوژیک است [۴۹]. همچنین استرس اکسیداتیو با ایجاد تداخل در فاکتورهای رونویسی حساس به اکسیداسیون، بیان ژن را مختل می کند [۵۰]، لذا در طول دوران قبل از تولد، می تواند منجر به ایجاد نقایص و منجر به مرگ جنین در موارد شدید آن شود [۵۱].

در بررسی‌های انجام شده بر روی آلکالوئیدها نشان داده شده که این ترکیبات در چربی حلالیت بالایی داشته و به آسانی از غشای سلول عبور کرده و وارد سلول می‌شوند. این ترکیبات در کبد متابولیزه شده و ترکیبات اکسیدانت را می‌سازند [۵۲]. آلکالوئیدها یکی از ترکیبات گیاه‌گل ماهور بوده [۵۳] و لذا وجود این ترکیب در گل ماهور مصداقی روشن بر ایجاد ناهنجاری توسط این گیاه را در جنین موش سوری بیان می‌کند. فلاونوئیدها پس از تزریق به سرعت در خون و سراسر بدن پخش می‌شوند؛ به نحوی که ۳۰ دقیقه پس از تزریق این ترکیب به صورت داخل صفاقی به موش صحرایی، در پلاسما قابل ردیابی می‌باشد [۵۴].

همچنین مشخص شد که فلاونوئیدها متابولیسمی آرام داشته و فاز جذب و دفع این ماده آهسته صورت می‌گیرد و بنابراین احتمال انباشتگی فلاونوئیدها در بدن وجود دارد [۵۵]. همچنین بر اساس مطالعات انجام گرفته مشخص شده است که فلاونوئیدهایی که در طول دوره بارداری توسط مادر مصرف می‌شود می‌تواند باعث کلیواژ DNA شوند [۵۶].

نتیجه گیری

نتایج کلی حاصل از این پژوهش نشان داد که عصاره‌ی آبی بخش هوایی گیاه گل‌ماهور اثرات تراتوژنیک واضح و مشخصی بر جنین موش سوری از خود برجای می‌گذارد. وزن وقدجنین موش‌های دریافت کننده عصاره گیاه،کاهش قابل ملاحظه ای را نشان می‌دهند. ضمنا ناهنجاری‌های اسکلتی متعددی در گروه‌های دریافت کننده عصاره آبی مشاهده شد که از جمله مهمترین آنها می‌توان به انگشت اضافه، دنده اضافه، دنده به هم چسبیده، اسکولیوز، اسپینابیفیدا، شکاف کام و استخوانی شدن ناقص جمجمه اشاره کرد که به وضوح نشان دهنده اثرات تراتوژنیک عصاره‌ی آبی گیاه گل ماهور در دوزهای تجویز شده می باشد. احتمالا گیاه گل ماهور به علت دارا بودن ترکیباتی چون فلاونوئید و ساپونین وتانن باعث ایجاد ناهنجاری در جنین می‌شود. عصاره گیاه گل ماهور دارای خواص تراتوژن می‌باشد و باعث کاهش رشد و ایجاد آنومالی‌های مختلف می‌شود و لازم است مصرف این گیاه در دوران بارداری با احتیاط صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از نتایج بدست آمده از طرح پژوهشی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی می‌باشد (کد طرح تحقیقاتی ۶۴۰/پ/۹۲ مصوب مورخ ۹۲/۲/۳۰) که بدین وسیله نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را اعلام می دارند.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

References

1. Tesch B.J, Herbs commonly used by women: an evidence-based review, Am J Obstet Gynecol, 2003;188(5 Suppl):S44-55.
2. Parivar K, Emberiogenesis,Tehran:Mobtakeran Publications:1997:271-5 [persian].
3. Rahmani F, The teratogenic effects of lamotrigine on mouse fetus, J Reprod Inferti 2006 Spring;7(2):45-52.
4. HajiakhondiA,AbdollahiM,Alielahi H,AbdolalizadehP,Karimpour H,Memarian H, "et al", Plants known effects on embryonic development in animals,Med Purification, 2003 Summer;(49):56-62[persian].
5. Zargari A,Medicinal plants,Tehran:Tehran Univ Pub;1989.Vol.3P.527-8[persian].
6. Mirhaidar H, Plant sciences,Tehran:Nashre Farhange Eslami ;2005.Vol.4 P.418[persian].
7. Hormozzadeh K, Knowledge ofmedicinal plants,Tehran:Ayizh;2009.P.224[persian].
8. Sharifnia F,Notes on the distribution and taxonomy of Verbascum in iran,J Bot. 2007 Aug;31(1):30-32[persian].
9. Tatli I,Akdemir Z,Chemical constituents of Verbascum L, Species, Fabad J Pharm Sci. 2004;29:93-107.
10.Gross KL,Werner PA, The biology of Canadian weeds: Verbascum thapsusand V.blatteria, Can J Plant Science,1978;58:401-413.
11. Samsam Shariat H, Selection ofmedicinal plants, Esfahan:Mani Pub;2007.
12. Murti K,Singh R,Paliwal D,Taya P,Divya,Sarita, Effects of Verbascum Thapsus L,on normal and dexamethasone suppressed wound healing,Pharm On, 2011;2:684-697.
13. Klimek B,Stepien H,Effect of some constituents of mullei on proliferation of rat splenocytes in vitro,European J Pharm Sci. 1994;2:123.
14. Jimenez C, Riguere R, Phenylethanoidglaycosides in plants structure & biological activating, Natural Product Reports,1994;591-606.
15. Ali N,Shah SW,Shah I,Ahmed G,Ghias M,Khan I, "et al", Anthelmintic and relaxant activities of Verbascum Thapsus mullein, BMC Comp Alter Med. 2012[persian].
16. Tatli I,Akdemir Z, Traditional uses and biological activities of Verbascum species, Fabadi J Pharm Sci. 2006;31:85-96.
17.Ucar A,Camper N, Biological activity of common mullein a medicinal plant,J Ethnopharm, 2002 June;82(2002):117-125
18. Shahat Emam S, Glycosides of Verbascum letourneuxii,Asch.and its antioxidant activity,Aus J Bas Appli Sci. 2010;4(10):5038-5050.
19. Samsam-Shariat H, [Extraction and isolation of medical plants, effective compound and evaluation and Identification methods for them, Isfahan: Mani; 1992[persian].
20.OECD Guideline for the testing of chemicals,Oct 2007.
21.Soysal H,Unur E,Duzler A,Karaca O,Ekinci N, Effects of intraperitoneal administration of the phenytoin on the skeletal system of rat fetus,J Seizure,2010 Dec;20(2011):187-193.
22. Kermanian F, Espandteratogenic effects on the skeletal system and the growth of mouse embryo stained with Alizarin, Iran J Anatom, 2002; 1(1): 35-9[persian].
23. Ovchinnikov D, Alcian blue/alizarin red staining of cartilage and bone in mouse, Cold Spring Harb Protoc, 2009 Mar; 2009(3): pdb.prot5170.
24.Hussain H, Aziz S, Miana GA ,"et al",Biochemical Systematics and Ecology, 2009, 37, 124– 6[persian].
25.Yuan Heng T, Jeanette F, Marnane William C, Antisecretory effects of berberin in rat ileum, American Journal of physiology, 1981; 241(3): 253-8
26.Sadeghifar F, Parivar K, Ayatollahi M, [Biological Effects of alcohol aqueous extract of barberry fruit (Berberis vulgaris) on the growth of mouse embryo], MSc Thesis, Tehran Teacher Training University,1996[persian].
27.Potopslshii AL, Akishina TM, Shishka GV, Antimicrobic and antineoplastic properties of alkaloids of greater celandine and their thiophosphamide derivatives, Microbial ZH, 1975; 37(6): 755-9.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

28.Wilson JG, 1973, Environment and birth defects, Academic Press, New York.
29.PKH, 2009, Causes of early embryonic death in cattle, Center for Animal Health, http://www.vet-klinik.com. [Indonesia]
30.Setyawati I, 2009, Morphology of fetal mice (Mus musculus L.) after administration of bitter leaf extract (Andrographis paniculata Nees, J Biologi 13 (2): 41-44. [Indonesia]
31.Tamura K, Honda H, Mimaki Y, Sashida Y & Kogo H (1997) Inhibitory effects of a new steroidal saponin, OSW-1, on ovarian function in rats, British Journal of Pharmacology 121, 1796–1802.
32.Stolzenberg SJ & Parkhurst RM (1976) Blastocidal and contraceptive actions by an extract and compounds from endod (Phytolacca dodecandra), Contraception 14, 39–51.
33.Tewary PV, Chaturvedi C & Pandey VB (1973) Antifertility activity of Costus speciosus Sm. Indian Journal of harmacology 35, 114–115.
34.Dollahite JW, Shaver T & Camp BJ (1962) Injected saponins as abortifacients, American Journal of Veterinary Research 23, 1261–1263.
35.Butterweck V, Hegger M, Winterhoff H, Flavonoids of St. John's worth reduce HPA axis function in the rat, Planta Med. 2004 Oct; 70(10): 1008-11.
36.Elbaum DJ, Bender EM, Brown JM, Keyes PL, Serum progesterone in pregnant rats with entopic or in situ corpora luteal: correlation between amount of luteal tissue and progesterone concentration, Biol Rep. 1975 Dec; 13(5): 541-5.
37.Milligan SR, Cohen PE. Silastic implants for delivering physiological concentrations of progesterone to mice, Reprod Fertil Dev. 1994; 6(2): 235-9.
38.Johnstone RW, Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer, Nat Rev Drug Discov 2002;1:287–299.
39.Marks PA, Richon VM, Rifkind RA, Histone deacetylase inhibitors: inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells, J Natl Cancer Inst 2000;92:1210–1216.
40.Lagger G, O'Carroll D, Rembold M, Khier H, Tischler J, Weitzer G, Schuettengruber B, Hauser C, Brunmeir R, Jenuwein T,“ et al”,Essential function of histone deacetylase 1 in proliferation control and CDK inhibitor repression, EMBO J 2002;21:2672–2681.
41.Menegola E, Di Renzo F, Broccia ML, Prudenziati M, Minucci S, Massa V, Giavini E, Inhibition of histone deacetylase activity on specific embryonic tissues as a new mechanism for teratogenicity, Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005;74:392–398.
42.Eikel D, Lampen A, Nau H, Teratogenic effects mediated by inhibition of histone deacetylases: evidence from quantitative structure activity relationships of 20 valproic acid derivatives, Chem Res Toxicol 2006; 19:272–278.
43.Di Renzo F, Cappelletti G, Broccia ML, Giavini E, Menegola E, Boric acid inhibits embryonic histone deacetylases: a suggested mechanism to explain boric acid-related teratogenicity, Toxicol Appl Pharmacol 2007; 220:178–185.
44.Tatli I, Akdemir ZS, Antimicrobial and antimalarial activities of secondary metabolites from some Turkish Verbascum species, FABAD J. Pharm.Sci., 30, 84-92, 2005.
45.Kelley RI, Herman GE, Inborn errors of sterol biosynthesis, Annu Rev Genomics Hum Genet 2001;2:299–341
46.Gofflot F, Hars C, Illien F, Chevy F, Wolf C, Picard JJ, Roux C, Molecular mechanisms underlying limb anomalies associated with cholesterol deficiency during gestation: implications of Hedgehog signaling, Hum Mol Genet 2003;12:1187–1198
47.Edison RJ, Muenke M, Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins, Am J Med Genet A 2004;131:287–298.
48.Harwood HJ Jr, Chandler CE, Pellarin LD, Bangerter FW, Wilkins RW, Long CA, Cosgrove PG, Malinow MR, Marcetta CA, Pettini JL, Savoy YE & Mayne JT (1993) Pharmacologic consequences of cholesterol absorption inhibition: alteration in cholesterol metabolism and reduction in plasma cholesterol concentration induced by the synthetic saponin b-tigogenin cellobioside (CP-88818; tiqueside), Journal of Lipid Research 34,377–395
49.Kappus H, Overview of enzyme systems involved in bio-reduction of drugs and in redox cycling, Biochem Pharmacol 1986;35:1–6.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

50.Shahraz S, Qazyani T, Iran Farma, (Textbook of drugs official Iran),Tehran: Teimoorzade Pub;200; 608[persian].
51.Hansen JM, Oxidative stress as a mechanism of teratogenesis, Birth Defects Res C Embryo Today 2006;78:293–307.
52.Zevin S, Gourlay SG, Benowitz NL, Clinical pharmacology of nicotine, Clinic Dermatol 1998; 16(5): 557 – 64
53.Youhnovski N, Dandarov K, Guggisberg A, Hesse M (1999):Macrocyclic spermine alcholoids from Verbascum: Isolation, structure elucidation and synthesis of the (E/Z)-isomeric pairs(S)-verbasikrine/(S)-isoverbasikrine and (S)-verbamekrine/(S)-isoverbamekrine, Helv Chim Acta 82:1185–1194.
54.Romanova D, Grancai D, Jozova B, Bozek P, Vachalkova A, Determination of apigenin in rat plasma by high-performance liquid chromatography, J Chromatogr A, 2000 Feb; 870(1-2): 463-7.
55.Gradplatto A, Basly JP, Berges R, Teyssier C, Chagnon MC, Siess MH, “et al”, Canivenc-Lavier pharmacokinetics and metabolism of apigenin in femal and male rats after a single oral administration, Drug Metab Dispos, 2005; 33(1): 49-54.
56.Strick R., Strissel P.L., Borgers S., Smith S.L., Rowley J.D., 2000, Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 4790–4795.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]

Orginal Article

Teratogenic effects of aqueous extract of aerial part of Verbascum cheiranthifolium in mouse embryo

Vatanchian M1, Delavar A2, Shahsavand Sh3, Kamali H4*

[1]Department of Anatomy, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd,Iran
[2] M.Sc of Histology & Embryology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences,Bojnurd,Iran
[3] Department of Physiology & Pharmacology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd,Iran
[4] M.Sc of Chemical Engineering, Research Center of Natural Products Safety and Medicinal Plants, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
[*]**Corresponding Author:** Department of Anatomy, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd,Iran
Email:vatanchian@yahoo.com

Abstract

Background & Objectives: *Verbascum cheiranthifolium is one of useful medicinal plant in Iranian traditional medicine that has many therapeutic effects including pain killer in stomachache, treatment of colds and bronchitis, antipyretic, migraine and antihemorrhoid. As mountaineer and people may use from extract of this plant, this study was undertaken to determine probable teratogenicity of aqueous extract of aerial part of Verbascum cheiranthifolium in mouse embryo.*

Material & Methods: *In this experimental study, 50 adult female mice after mating and observation of vaginal plug, divided into 5 groups (control, phenytoin, and 3 treatments by 2.25,3 and 3.75 mg/kg dose of extract). All groups received aqueous extract of Verbascum cheiranthifolium at days 6, 8, 10, 12 and 14 of pregnancy intraperitoneally.Finally at the day of 18 of pregnancy, all embryos were removed by caesarian section and analyzed from aspect of viable, dead or reabsorption status. Furthermore, weight and CRL of fetuses were analyzed by caliper and digital balance. Using the technique of alizarin red – alcian blue double staining, macroscopic abnormalities of the skeleton were investigated. Data were analyzed using ANOVA and chi-square.*

Results: *Fetuses of treatment groups received aqueous extract of Verbascum cheiranthifolium , showed significant decrease in CRL and weight. Different skeletal anomalies appeared in fetuses including polydactyly, extra rib, conjoined ribs, scoliosis , spina bifida, palate cleft and imperfect skull ossification.*

Conclusion: *Based on clear teratogenic effects of aqueous extract of Verbascum cheiranthifolium in mouse embryo from aspect of growth retardation and inducing skeletal anomalies, it seems usage of this medicinal plant in pregnant women should be avoided.*

Keyword: *Teratogen, Skeletal anomaly, mouse embryo, Verbascum cheiranthifolium*

Journal of North Khorasan University 2014;6(4):957-967

Recivied: 1 Sep 2014
Revised: 9 Dec 2014
Accepted: 7 Feb 2015

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-11-05]