

دور الفلافونيدات المعزولة من بذور الحبة السوداء في التقليل من تأثير بيروكسيد الهيدروجين على المخطط الكهربائي للعضلة القلبية في ذكور الأرانب البالغة

براء نجم العقيلي

فرع الفسلجة والأدوية-كلية الطب البيطري- جامعة بغداد - بغداد -العراق .

23/03/2009

تاريخ التسليم

19/04/2009

تاريخ القبول

الخلاصة

صمم هذا البحث لتقييم دور فلافونيدات بذور الحبة السوداء في التقليل من الأذى المحدث ببيروكسيد الهيدروجين مع ماء الشرب على المخطط الكهربائي للعضلة القلبية في ذكور الأرانب . تم استخدام 18 أرنباً بالغاً قسمت الى ثلاث مجاميع متساوية (6/مجموعة) وعولمت لمدة ستة أسابيع كالاتي: المجموعة الأولى (السيطرة) أعطيت ماء الشرب الاعتيادي ،مجموعة المعاملة الثانية (T1) أعطيت ماء الشرب الاعتيادي مضافاً إليه بيروكسيد الهيدروجين بتركيز 0.5% أما المجموعة الثالثة (T2) تم معاملتها كما في T1 بالإضافة الى تجريعها فلافونيدات بذور الحبة السوداء (27.5 ملغم/كغم من وزن الجسم). جمعت نماذج الدم قبل المعاملة وبعد مرور ثلاثة وستة أسابيع من المعاملة لغرض حساب عدد الصفائح المويه وزمن تخثر البروثرومبين . تم تسجيل المخطط الكهربائي للعضلة القلبية (ECG) خلال هذه الفترة من المعاملة. أظهرت نتائج المخطط الكهربائي للقلب حدوث زيادة معنوية في طول فترة P-R ومعدلات فولتية R إضافة الى وجود انخفاض معنوي في موجة T ومعدل ضربات القلب في المجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين ، في حين لوحظ وجود انخفاض معنوي في طول فترة P-R وقيم فولتية R وارتفاع في موجة T وزيادة في معدل ضربات القلب عند معاملة الحيوانات بفلافونيدات بذور الحبة السوداء واقتربت المعدلات من مثيلاتها في مجموعة السيطرة. يستنتج من هذه الدراسة إن فلافونيدات بذور الحبة السوداء ربما تؤدي الى تحسن المخطط الكهربائي للعضلة القلبية من خلال تقليل الدور التخريبي لبيروكسيد الهيدروجين، والتي بحاجة الى المزيد من الدراسات لتفسيرها.

Role of Flavonoids From *Nigella sativum* seeds in Decreasing the Effect of Hydrogen Peroxide on ECG in Adult Male Rabbits

Barra Najim Al-Okaily

Dept. of Physiology and Pharmacology -College of Vet. Med. - Baghdad University – Baghdad - Iraq.

Summary

This experiment was carried out to evaluate the role of flavonoids of *Nigella sativum* seeds to reduce the effect of hydrogen peroxide on electrocardiography in rabbits. Eighteen adult male rabbits were divided into three equal groups (6/group) and were treated for six weeks as follows: first group (control), which were given ordinary tap water, second treated group (T1), animals in this group given 0.5% H₂O₂ in drinking water and third treated group (T2) was handled as in T1 plus oral intubation of flavonoids (27.5mg/Kg B.W). Electrocardiography was recordings from rabbits after 3 and 6 weeks of treatment. The results conducted that H₂O₂ treated group (T1) showed significant increased in P-R interval, R-voltage and significant decreased in T-wave voltage and heart beats. While treatment of animals with flavonoids of *Nigella sativum* seeds caused significant decrease in P-R interval and R-voltage with an increase in T-wave voltage and heart beats, direct ward their control levels. It was concluded that the flavonoids of *Nigella sativum* can ameliorate the deleterious effects of hydrogen peroxide on electrocardiography. More studies are needed to convince these findings.

Key Words: P-wave, ECG, H₂O₂, flavonoids

المقدمة

تعتبر الجذور الحرة مثل جذر الأوكسجين السالب ($\square O_2^-$) وجذر الهيدروكسيل (OH[·]) وجذر بيروكسيد الهيدروجين (H₂O₂) من المواد الأساسية التي تشارك في حدوث تصلب الشرايين، فشل القلب وارتفاع ضغط الدم (1, 2, 3). إن الاتجاه العام في الوقت الحاضر هو منع حدوث الإجهاد التأكسدي المسبب لهذه الحالات المرضية. للجذور الحرة مصادر عديدة فالخارجية منها تشمل استهلاك المواد الغذائية الغنية بالدهون (4) والتدخين المفرط والتعرض للإشعاع وبعض الأدوية مثل Adriamycin (5,6,7) و تشمل الداخلية الخلايا البلعمية والتفاعلات الخلوية للأنزيمات المعدنية مثل xanthine oxidase (8,9,10) وتتم خلال عملية البلعمة تكوين عدد من الجذور مثل جذر الأوكسجين السالب ($\square O_2^-$) وجذر أوكسيد النترريك (NO) فضلاً، عن تكوين بيروكسيد الهيدروجين (11). وقد تتحد هذه الجذور سوية لتكوين جذر بيروكسي نائترت (Peroxynitrate) ذي القابلية على الاكسدة الفوقية للدهون (LPO) Lipid Peroxidation في الشحوم البروتينية والأغشية الخلوية مما يؤدي إلى حدوث تغيير في تركيب ونفاذية الأغشية الخلوية (12,13).

يعد القلب من أكثر الأعضاء عرضة للإصابة بالإجهاد التأكسدي (14). وقد لوحظ حدوث التصلب العصيدي كنتيجة للإجهاد التأكسدي عند إعطاء بيرو كسيد الهيدروجين مع ماء الشرب للجرذان (15) والأرانب (16)، مما يؤدي إلى خطر الإصابة بأفات العضلة القلبية والأحتشاء القلبي نتيجة لعرقلة جريان الدم (17,18,19).

تصنف الفلافونيدات على أنها واحدة من أكثر المركبات الطبيعية التي لها دورا في التقليل من الأصابة بالأمراض القلبية (20,21,22,23,24) وخفض نسبة الدهون في الدم وتقليل أكسدة الشحوم البروتينية ذات الكثافة الواطئة (LDL) (25) وذلك من خلال عملها كمواد مانعة للأكسدة (26,27). كما أن بعض أنواع الفلافونيدات مثل الكيورستين (Quercetin) والسلسيبينين (Silibinin) تعمل على حماية الأنسجة والخلايا من خلال كبحها لنشاط الجذور الحرة (28,29,30) إضافة إلى ذلك يعمل الكيورستين على تقليل ضغط الدم وتوسع الأوعية الدموية (31,32,33). كما تؤدي إلى تقليل تضخم العضلة القلبية وانخفاض مستوى مالونديدهايد (MDA) في الجرذان (29) ويزيد من فعالية العضلات ألملمية في العضلة القلبية (34). نظرا لقلة المصادر العلمية المتعلقة بتأثير فلافونيدات بذور ألحبه السوداء على العضلة القلبية، لذا فقد صمم هذا البحث لدراسة دورها في التقليل من الأذى المحدث باستخدام بيرو كسيد الهيدروجين على المخطط الكهربائي للعضلة القلبية في ذكور الأرانب.

المواد وطرائق العمل

تم استخدام (18) ذكرا من الارانب المحلية البيضاء تراوحت أوزانها ما بين 1400- 1700 غم. وضعت في ظروف بيئية مناسبة من حيث التغذية ودرجة الحرارة (20-26م). غذيت جميع الأرانب على العلف المركز (PELLETES) والماء وبكميات كافية، فضلا عن تقديم العلف الأخضر (الجث) اثناء فترة التجربة لكافة الحيوانات. تركت الحيوانات لمدة اسبوعين لغرض التأقلم واعتبرت فترة قبل المعاملة، اما فترة المعاملة فقد استغرقت (6) أسابيع. وزعت الحيوانات عشوائيا على ثلاث مجاميع متساوية كالاتي: المجموعة الأولى اعتبرت مجموعة سيطرة (س) وقدم لها ماء الشرب الاعتيادي والعلف بشكل حر، أما المجموعة الثانية (T1)؛ أعطيت ماء الشرب مضافا اليه بيروكسيد الهيدروجين بتركيز 0.5% في حين عوملت المجموعة الثالثة (2) (T) كما في المجموعة الثانية إضافة الى تجريعها فلافونيدات الحبة السوداء بجرعة 27.5 ملغم /كغم من وزن الجسم (35) باستخدام cavage needle طيلة فترة المعاملة. تم سحب نماذج الدم قبل المعاملة وبعد مرور 3 و6 أسابيع من المعاملة لغرض حساب عدد الصفائح الدموية وفقاً للطريقة الموصوفة من قبل (36) وقياس زمن تخثر البروثرومبين باستخدام عدة جاهزة من إنتاج شركة Biomeriex الفرنسية. تم الحصول على فلافونيدات بذور الحبة السوداء حسب الطريقة الموصوفة من قبل Harborne (37) والمحورة من قبل الكوري (38).

وقد تم تسجيل المخطط الكهربائي للقلب (Electrocardiography ECG) لكل حيوان بواقع مرة واحدة كل ثلاثة أسابيع اثناء مدة المعاملة باستخدام جهاز التخطيط الكهربائي (Physiograph، Narco Biosystem, USA) ونظم الجهاز بحيث كان ارتفاع الملي فولت الواحد يعادل إزاحة عن الخط الاساسي مقدارها (20) ملمتر وبلغت سرعة سير الورقة 5 سم / ثانية. اعتمد تسجيل المخطط الكهربائي للقلب على استعمال قطبين فعالين الذين يعبر عنهما ب (Standard bipolar limb lead, LI, LII, LIII). تم استخدام الطرف الخلفي الأيمن للحيوان كعازل ارضي لتقليل التدخلات الكهربائية و استخدمت ألواح أقطاب المسارات المستخدمة في الانسان بعد تحويلها بحيث أصبحت ملائمة للاستخدام الخارجي في الأرانب. تم حلاقة الشعر وتم تثبيت اللوح عليها باستخدام هلام خاص لزيادة التوصيل الكهربائي (Redux Crème /HEWLETT (hp) packed USA). تم حساب طول فترة P-R (ملي. ثانية) وفولتية موجة T وR (ملي. فولت)، أما تردد القلب (نبضه/دقيقة) فقد تم استخراجها بحساب عدد موجات R في الدقيقة الواحدة. وقد احتسبت النتائج باستخراج معدل ثلاث قراءات للتسجيل الواحد (40). أخضعت النتائج لتحليل التباين الثنائي (Two-way Analysis of Variance) واستخدم اختبار Least significant differences (LSD) لمعرفة الفروقات المعنوية بين معدلات القيم للمعايير المدروسة عند مستوى $P < 0.05$ (41).

النتائج

بينت نتائج هذه الدراسة احتواء بذور ألحبه السوداء على 4.49غم من الفلافونيدات/كغم من البذور الجافة. أشارت نتائج الجدول (جدول 1) وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في أعداد الصفائح الدموية في المجموعة المعاملة ببيرو كسيد الهيدروجين مقارنة مع مجموعة السيطرة T2. أن تجريب الحيوانات بفلافونيدات الحبة السوداء في المجموعة T2 أدت الى حدوث انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في عدد الصفائح الدموية في نهاية التجربة مقارنة مع المجموعة T1، كما أصبحت القيم مقارنة لما هو عليه في مجموعة السيطرة. أما فيما يخص زمن تخثر البروثرومبين فقد بينت نتائج الجدول (2) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في المجموعة T1 مقارنة مع T2 و السيطرة. في حين تسبب إعطاء فلافونيدات الحبة السوداء (T2) حدوث زيادة معنوية ($P < 0.05$) في زمن تخثر البروثرومبين في الأسابيع 3 و6 من التجربة مقارنة مع المجموعة T1. إن نتائج المخطط الكهربائي للقلب موضحة في كل من الجداول 3 و4 و5 و6 والإشكال 1 و2 و3. تشير نتائج الجدول (3) وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في طول فترة P-R في المجموعة المعاملة T1 عند الأسبوع السادس من التجربة مقارنة مع مجموعة T2 و السيطرة. في حين سجلت المجموع T2 (المعاملة بفلافونيدات الحبة السوداء وبيرو كسيد الهيدروجين) انخفاضا معنويا ($P < 0.05$) في معدلات طول فترة P-R عند الأسبوع الثالث والسادس من المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة و T1. من ناحية أخرى، لوحظ وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في أقيام طول فترة P-R في المجموعة المعاملة ببيرو كسيد الهيدروجين مع ماء الشرب (T1) بمرور الزمن. بينما سجلت النتائج انخفاضا معنويا ($P < 0.05$) في معدل طول هذه الفترة ضمن المجموع T2. يظهر الجدول (4) وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في معدلات قيم فولتية R للمجموعة المعاملة T1 بعد الأسبوع الثالث والسادس من المعاملة مقارنة مع مجموعتي السيطرة و T2. بينما أظهرت المجموعة T2 انخفاضا معنويا ($P < 0.05$) عند الأسبوع السادس من المعاملة مقارنة مع مجموعتي السيطرة و T1. وفيما يخص تأثير الفترة الزمنية فقد لوحظ وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في قيم فولتية R في المجموعة T1 عند الأسبوع السادس مقارنة مع الأسبوع الثالث من التجربة. يلاحظ في الجدول (5) وجود انخفاضا معنويا ($P < 0.05$) في معدلات ارتفاع موجة T في المجموعة المعاملة T1 بعد الأسبوع الثالث من التجربة مقارنة مع مجموعتي السيطرة و T2، هذا من ناحية و من ناحية أخرى، لوحظ وجود زيادة معنوية ($P < 0.05$) في معدل ارتفاع موجة T في حيوانات المجموع T2 المعاملة بفلافونيدات الحبة السوداء مع بيرو كسيد الهيدروجين سوية مقارنة مع مجموعة السيطرة و T1. أما ضمن المجموعة الواحدة فقد لوحظ وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في المجموعة T2 بعد الأسبوع السادس من المعاملة مقارنة مع الأسبوع الثالث. في حين سجلت مجموعة المعاملة T1 ارتفاعا معنويا بمرور الزمن ($P < 0.05$).

كما تبين وجود انخفاض معنوي ($p < 0.05$) في معدل تردد القلب في المجموعة المعاملة ببيرو كسيد الهيدروجين مع ماء الشرب (T1) عند الأسابيع الثالث والسادس من المعاملة مقارنة مع مجموعتي السيطرة و T2 (جدول 6). في حين أظهرت نتائج الجدول نفسه وجود ارتفاع معنوي في معدل تردد القلب في المجموعة المعاملة بفلافونيدات الحبة السوداء (T2) عند الأسبوع السادس مقارنة مع المجموعة T1 ($P < 0.05$).

المناقشة

قد يعود السبب في انخفاض تخثر البروثرومبين وارتفاع في عدد الصفائح الدموية بعد إعطاء بيروكسيد الهيدروجين (جدول 1 أو 2) الى الإجهاد التأكسدي الذي يحدثه مؤديا الى تحفيز تجميع الصفائح الدموية وتخفيض زمن تخثر البروثرومبين ، حيث يسبب التعرض لبيروكسيد الهيدروجين الى تحفيز الاكسدة الفوقيه للدهون (LPO) وتحلل الغشاء ألدهني لسطح الصفائح وتحفيز عوامل التخثر (42) . إضافة الى ذلك قد يسرع بيروكسيد الهيدروجين من عملية تحول الفايبرونوجين الى فايبرين ،زيادة في عدد الصفائح الدموية ،وبالتالي تخفيض زمن تخثر الدم

(43,44) ، أو قد يسبب البيروكسيد الى زيادة في تركيز الكولسترول في LDL الذي يكون له دور في تجمع الصفائح الدموية وانخفاض زمن التخثر (42,44) . أما الزيادة في زمن تخثر البروثرومبين وتخفيض أعداد الصفائح الدموية نتيجة لإعطاء الفلافونيدات، قد يعزى ذلك الى دورها المانع للأكسدة في تخفيض(LPO) والتقليل من تحلل الصفائح الدموية وتجمعها (45,46) . أن إعطاء بيروكسيد الهيدروجين مع ماء الشرب أدى الى حصول زيادة في فترة P-R (جدول-3). يعتبر مخطط القلب الكهربائي وسيلة مهمة لتشخيص الأمراض القلبية وامراض الشرايين التاجية. حيث تطول فترة P-R التي تمثل فترة زوال الاستقطاب (Depolarization) من عضلات البطين وموجة QRS التي تمثل زوال الاستقطاب (Repolarization) من البطين الأيسر بالإضافة الى الارتفاع في موجة T في حالات الأمراض القلبية الوعائية وامراض الاحتشاء القلبي(47,48) هذا من جهة ، ومن جهة أخرى أظهرت النتائج حصول انخفاض معنوي في فترة P-R في المجموعة المعاملة بفلافونيدات الحبة السوداء مع بيروكسيد الهيدروجين ، وقد يعود السبب الى فعالية الفلافونيدات كمادة مضادة للأكسدة الفوقيه للشحوم (26) ، وهذا ملاحظه (49) عند استخدامه لفيتامين C ، حيث أدى إعطاء فيتامينC الى الارتفاع في التليف الحاصل في العقدة الأذينية-البطينيه (Atrioventricular node (A-V node) مما يساعد على مرور النبضة بسرعتها الاعتيادية ومنع تراكمها في البطين مؤديا الى قصر فترة P-R (50) . إن معاملة الحيوانات ببيروكسيد الهيدروجين قد تسبب في حدوث زيادة في فولتية R مقارنة مع المجموعتين C و T2 (جدول 4-). وربما يكون السبب في ذلك حدوث LPO مما يؤدي الى حدوث تغيرات هدميه وليفية في العقدة الأذينية-البطينيه وبالتالي حدوث زيادة في فولتية R. كما يوضح الجدول حدوث انخفاض في ارتفاع فولتية R في حيوانات المجموعة T2 وقد يكون السبب في ذلك الى دور الفلافونيدات كمواد مضادة للأكسدة في تثبيط خلل حدوث الأكسدة الفوقيه للشحوم و الإفات الهدميه (51,52) بالإضافة الى دورها في التقليل من التليفات الحاصلة في العقدة الأذينية-البطينيه مما يسهل من مرور النبضات ومنع تراكمها (50). يبين الجدول (5) حدوث انخفاض في موجة T في المجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين. إذ يعمل بيروكسيد الهيدروجين على إعاقة عملية عودة الاستقطاب البطيني (Ventricular Repolarization) مما يؤدي الى حصول خلل وظيفي في العضلة القلبية وإعاقة انتشار موجة عودة الاستقطاب البطيني وبالتالي خفض سرعتها (50,53) ، كما أن الشحوم البروتينيه المتأكسدة الواطنة الكثافة (Oxidized LDL OX-LDL) تؤدي الى حدوث خلل في الأغشية الخلوية للعضلة القلبية مما يؤدي الى تغيير في وظيفة البطين وتغيير في الصفات الفسلجية الكهربائية للعضلة القلبية(54) . في حين أدت المعاملة بفلافونيدات الحبة السوداء مع بيروكسيد الهيدروجين (T2) الى حدوث زيادة في فولتية T. ربما يعزى سبب هذه الزيادة الى دور الفلافونيدات كمانعات أكسدة طبيعية حيث تعمل على تقليل التليف الحاصل مما يسرع من مرور النبضات خلال عضلة البطين (49)، أو قد تلعب بعض مكونات النبات على إحداث تغيير أو تحوير في وظيفة القنوات المسنولة عن انتقال الايونات في العضلة القلبية، وبالتالي أحداث تغيير في جهد الفعل (Action Potential) هذا من ناحية ،ومن ناحية أخرى قد تكون الزيادة في فولتية T والتي هي انعكاساً لفترة عودة الاستقطاب البطيني في المجموعة (T2) تؤدي الى حدوث زيادة في فترة عدم الاستجابة (Refractory Period) مسببة حدوث زيادة في تركيز أيون الكالسيوم داخل الخلايا العضلية القلبية (55) وعودة موجة T إلى وضع أفضل مما هي عليه في المجموعة T1 وذلك بسبب احتوائها على الكيورستين (أحد الفلافونيدات المهمة في بذور الحبة السوداء) (56) . كما أظهرت النتائج حصول انخفاض في معدل تردد القلب ، الأشكال (3 و 5) تزامن مع زيادة فترة P-R في المجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين مقارنة مع السيطرة و T2 (جدول6). إن السبب في هذا الانخفاض قد يعود الى بيروكسيد الهيدروجين بالتركيز المستخدم قيد الدراسة قد اثر على طول موجة P-R نتيجة للغلق الجزئي في العقدة AV-node وربما يكون ذلك بسبب التليف الحاصل نتيجة الارتفاع في مستوى الدهون (57) . إن التعرض الخارجي لتراكيز عالية من بيروكسيد الهيدروجين يسبب زيادة في تركيز كولسترول ودهون الجسم (16,19) ، مما يؤدي الى حدوث الأكسدة الفوقيه للشحوم بسبب زيادة تحرير الجذور الحرة وبالتالي حدوث تغيرات هدميه في العقدة الأذينية-البطينيه وهذا يؤدي الى إعاقة انتقال النبضة من خلال العقدة الأذينية البطينية بسبب انخفاض في تردد القلب (50) . أو أن هذا الانخفاض في معدل تردد القلب في المجموعة (T1) قد يكون بسبب انخفاض تحفيزا لجهاز العصبي السمبتاوي نتيجة لاستخدام بيروكسيد الهيدروجين مع ماء الشرب. إذ من المعروف أن تحفيز الجهاز العصبي الذاتي (A.N.S) يؤدي الى زيادة في معدل ضربات القلب (42) وربما يكون هذا سبب أخر لانخفاض ضربات القلب ويحتاج الى المزيد من الدراسات لحين إثباته علمياً. إن الزيادة في معدل ارتفاع موجة R وزيادة فترة P-R مع انخفاض في تردد القلب في المجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين يمكن أن يستنتج منها بدء معاناة عضلة البطينين من الدور التخريبي المحدث بالبيروكسيد. وقد أدى استخدام فلافونيدات الحبة السوداء الى أحداث تحسن في المخطط الكهربائي للقلب من خلال حماية العضلة القلبية من الأذى التأكسدي الناتج بسبب بيروكسيد الهيدروجين .

جدول (1) : معدلات عدد الصفائح الدموية (صفيحة $\times 10^{11}$ / لتر) لمجاميع التجربة

المجاميع / الأسابيع	السيطرة (س)	بيروكسيد الهيدروجين 0.5% (T1)	بيروكسيد الهيدروجين + فلافونيدات الحبة السوداء (T2)
Zero	3.41 ± 0.14	3.32 ± 0.18	3.30 ± 0.12
3	3.38 ± 0.1	5.10 ± 0.15	4.15 ± 0.16
6	3.42 ± 0.14	5.90 ± 0.15	3.60 ± 0.13

الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي. عدد الحيوانات = 6 / مجموعة.

الأحرف الكبيرة المختلفة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بين المجاميع.
الأحرف الصغيرة المختلفة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بمرور الزمن

جدول (2) : معدلات زمن تخثر البروثرومبين (ثانية) لمجاميع التجربة

المجاميع / الأسابيع	السيطرة (س)	بيروكسيد الهيدروجين 0.5% (T1)	بيروكسيد الهيدروجين + فلافونيدات الحبة السوداء (T2)
Zero	20 ± 1.18	21.15 ± 0.90	21.0 ± 1.15
	A a	A a	A a
3	21.0 ± 1.12	9.34 ± 0.65	12.60 ± 0.95
	A a	B b	C b
6	22.0 ± 1.29	5.82 ± 0.39	18.50 ± 0.88
	A a	B c	A a

الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي. عدد الحيوانات = 6 / مجموعة.
 الأحرف الكبيرة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بين المجاميع.
 الأحرف الصغيرة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بمرور الزمن.

جدول (3) : طول فترة P-R (ملي.ثانية) لمجاميع التجربة

المجاميع / الأسابيع	السيطرة (س)	بيروكسيد الهيدروجين 0.5% (T1)	بيروكسيد الهيدروجين + فلافونيدات الحبة السوداء (T2)
الثالث	0.059 ± 0.0005	0.060 ± 0.0005	0.051 ± 0.0005
	A a	A a	B a
السادس	0.058 ± 0.0008	0.077 ± 0.0007	0.046 ± 0.0005
	A a	B b	C b

الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي. عدد الحيوانات = 6 / مجموعة.
 الأحرف الكبيرة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بين المجاميع.
 الأحرف الصغيرة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بمرور الزمن.

جدول (4) : ارتفاع فولتية R (ملي. فولت) لمجاميع التجربة

المجاميع / الأسابيع	السيطرة (س)	بيروكسيد الهيدروجين 0.5% (T1)	بيروكسيد الهيدروجين + فلافونيدات الحبة السوداء (T2)
الثالث	0.41 ± 0.0073	0.45 ± 0.0051	0.43 ± 0.0081
	A a	B a	C a
السادس	0.42 ± 0.0068	0.51 ± 0.0047	0.40 ± 0.0068
	A a	B b	C b

الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي. عدد الحيوانات = 6 / مجموعة.
 الأحرف الكبيرة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بين المجاميع.
 الأحرف الصغيرة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بمرور الزمن.

جدول (5) : معدلات ارتفاع موجة T (ملي. فولت) لمجاميع التجربة

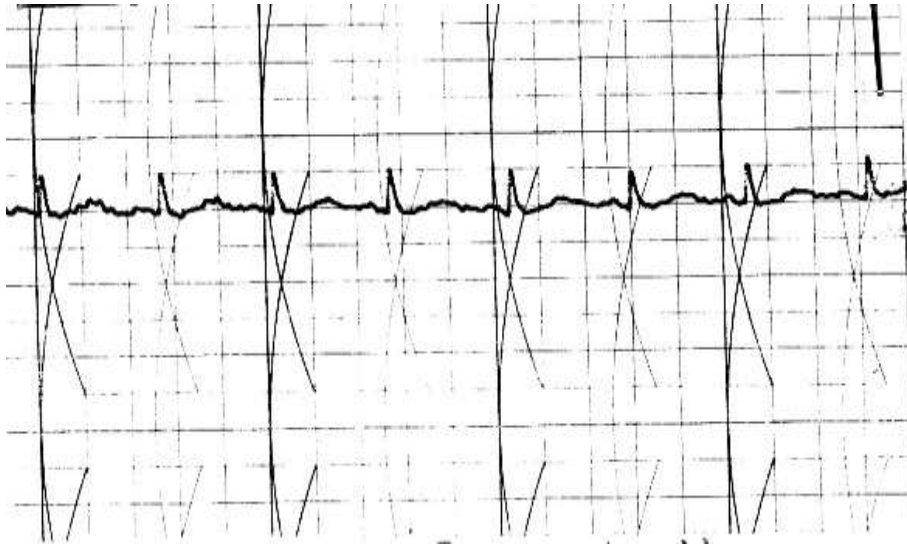
المجاميع	الأسابيع	السيطرة (س)	بيروكسيد الهيدروجين (T1) %0.5	بيروكسيد الهيدروجين + فلافونيدات الحبة السوداء (T2)
الثالث		0.31 ± 0.0063	0.11 ± 0.0063	0.30 ± 0.0077
		A a	B a	A a
السادس		0.32 ± 0.0063	0.13 ± 0.0073	0.34 ± 0.0063
		A a	B b	C b

الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي. عدد الحيوانات = 6 / مجموعة. الأحرف الكبيرة المختلفة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بين المجاميع. الأحرف الصغيرة المختلفة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بمرور الزمن.

جدول (6) : معدلات تردد القلب (نبضة/دقيقة) لمجاميع التجربة

المجاميع	الأسابيع	السيطرة (س)	بيروكسيد الهيدروجين (T1) %0.5	بيروكسيد الهيدروجين + فلافونيدات الحبة السوداء (T2)
الثالث		302 ± 3.46	262 ± 3.51	280 ± 7.33
		A a	B a	C a
السادس		310 ± 3.35	248 ± 4.53	290 ± 6.95
		A a	B b	C a

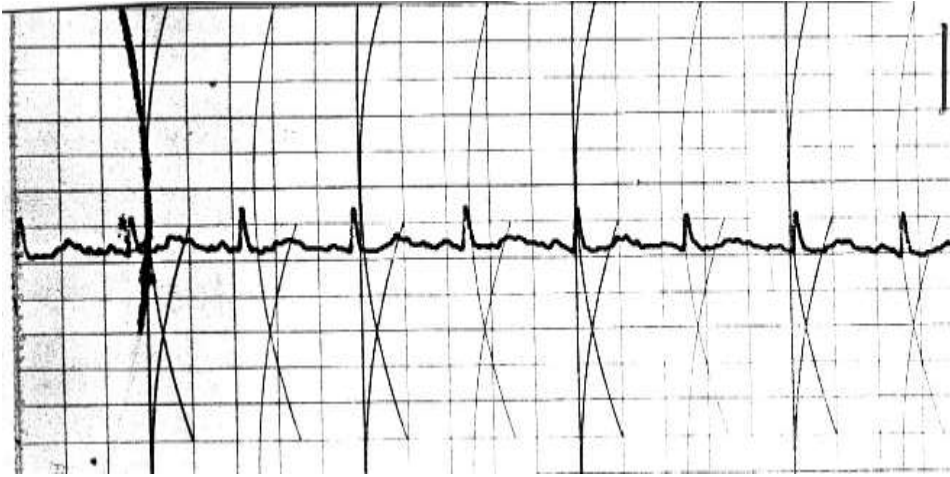
الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي. عدد الحيوانات = 6 / مجموعة. الأحرف الكبيرة المختلفة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بين المجاميع. الأحرف الصغيرة المختلفة تعني وجود فرق معنوي على مستوى (P<0.05) بمرور الزمن.



شكل (1) : مخطط القلب الكهربائي Lead III لمجموعة السيطرة



شكل (2) : مخطط القلب الكهربائي Lead III للمجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين بتركيز %0.5 يلاحظ ارتفاع في فولتية T و R .



شكل (3) : مخطط القلب الكهربائي Lead III للمجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين وفلافونيدات الحبة السوداء. يلاحظ انخفاض في فولتية T و R .

المصادر

- 1- Griendling, K. K. and Alexander, R.W. (1997) Oxidative stress cardiovascular disease. *Circulation* 96: 3264 – 3265.
- 2- Givertz, M. M. and Colucci, W. S. (1998). New target for heart – failure therapy: endothelin, inflammatory Cytokines, and oxidative stress. *Lancet* 52: SI 34 - SI 38.
- 3- Nakazono, K.; Watanabe, N.; Matsuno, K.; Sasaki, J.; Sato, T. and Inoue, M. (1999). Does super oxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88: 10045 – 10048.
- 4- Kubow, S. (1992). Routes of formation and toxic consequences of lipid oxidation products in food. *Free. Radic. Boil. Med.*, Vol; 15: 187 – 193.
- 5- Halliwell, B.(1987). Oxygen radical and metal ions: Potential antioxidants intervention strategies. *Ann. Of Intern. Medicine.* 107: 526 – 545.
- 6- Pryor, W. A.; Church, D.F.; Evans, M. D.; Rice, J. R. and Hayer, J.R.(1992). A comparison of free radical chemistry of tobacco burning cigarettes and cigarettes that only heat tobacco. *Free. Radic. Biol. Med.*, Vol, 8: 275 – 279.
- 7- Von sonntage, C. and Schuchmann, H. P. (1994). Pulse radiolysis. *Methods Enzymol.* Vol, 233: 3 – 20.
- 8- Hurst, J. K. and Barrette, W. C. (1989). Leukocyte oxygen activation and microbial oxidative toxins. *CRC. Critical Review in Biochemistry and molecular Biology.* 24: 271 – 328.

- 9- Arouma, O. I. (1994). Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Food. Chem. Toxicol.*, 32: 671 – 683.
- 10- Deslo, M.C.; Asensi, M.; Marquez, R. and Valls, J. M. (2002). Xanthine oxidase is involved in free radicals production in type I diabetes. *Diabetes*, 51: 1118 – 1124.
- 11- Young, J. S. and Woodside, J. V. (2001). Antioxidant in health and disease. *J. Clin. Pathol.* 54: 170 – 186.
- 12- Mak, S.; Gray, E. and Newton, M. D. (2001). The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure. *Chest*. 120: 2035 – 2046.
- 13- Bjelakovic, C.; Nikolova, D.; Glued, L.; Simonetti, R. and Glued, C. (2007). Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systemic review and meta-analysis. *JAMA* 297 (8): 842 – 57.
- 14- Hoekstra, K. A.; Godin, D. V.; Kutru, J and Cheng, K. M. (2003). Hemoxygenase and status in cultured aortic endothelial cells isolated form atherosclerotic susceptible and resistant Japanese quail. *Mol. Cell. Bioch* 252 (1-2): 253 – 262.
- 15- Khudiar, K. K. (2000). The role of aqueous extract of Olive (*Olea europaea*) Leaves and Garlic (*Allium Sativa*) in ameliorating the effects of experimentally induced atherosclerosis in rats. Ph. D. Thesis. College of Veterinary medicine / University of Baghdad.
- 16- Thiab, D. S.; Toma, B. S. and Khudiar, K. K. (2005). The uses of vitamin C as antioxidant to decrease lesion of atherosclerosis induced experimentally by hydrogen peroxide in rabbits. *Iraqi med. Vet. Sci.* 29(1): 51 – 63.
- 17- Morrow, J.W. and Roberts, L.J. (1996). The isoprostanes .Current Knowledge and direction for future research. *Biochem. Pharmacol.* 51:1-9.
- 18- Lacy, F.; O'Conner, D .T. and Schmidt – Schonbein, G. W. (1998). Plasma hydrogen peroxide production in hypertensive and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J.Hypertension* 16:291-304.
- 19- Hamlin, R. Land Stokhof, A. A. (2004) .Pathophysiology and Cardiology. In: *Veterinary Pathophysiology* Dunlop, R.H. and Chap: 6. ed. Blackwell Publishing , State Arnue, Ames, Iowa, USA.PP:177-210.
- 20- Schussler, M.; Holzl, J. and Fricke. (1995).Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species .*Arzneim-Forsch\Drug Res.*45.
- 21- Hodgson, J.M.; Puddey, I.B.; Burke, V.; Beilin, L. J. and Jordan, N.(1999). Effect on blood pressure of drinking green and black tea. *J. Hypertension.*; Vol. 17: 457 – 463.
- 22- Mnz , B. M.; Bauer, G. M.; Schaefer, C. A.; Erdogan, A.; Tillmanns H.; Waldecker , B.; Kuhlmann, C.R.W. and Wiecha, J.(2005). Dietary flavonoid phloretin modulates Ca²⁺-activated K⁺ channels resulting in an increase of endothelial nitric oxide production. *Inter. J. Pharmacol.* 38 – 43.
- 23- Gilani, A. H.; Ghayur, M. N.; Houghton, P. J.; Jabeen, Q.;Kazim, S.F.; Jumani, I. J. and saeed, S. A. (2006). Studies on the hypotensive, Cardio-suppressant Vasodilator and antiplatelet activities of Betel Nut Crude extract and its constituents. *Inter.J. Pharmacol.* 33 – 41.
- 24- Almeida,R.R.,Raimundo,T,M.,Oliveira,R.R.;Kaplan, M. A. C. ; GattASS,c.r.;Sudo,R.T.and Zapata-Sudo,G(2008). Activity of *Cecropia Lyratiloba* extract on contractility of cardiac and smooth muscles in wistar rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and physiology* .Vol, 33 Issue 1-2:109-113.
- 25- Lun-Yi,Z.; Grey ,C.;Henary ,G.;Xianglin,S.;Vince , C. and Vallyathan ,V. (2000) .Effect of antioxidant protection by P-coumaric acid on low-density lipoprotein cholesterol oxidation .*AM J Physiol. cell Physiol* . 279: C 954-C 960.
- 26- Heijneu, C.G.M.; Haenen, G.R.M.M.; Van AcKer, W.J.F.; van der 13 Vijgh and Bast, A. (2001). Flavonoids as peroxynitrate scavengers: the role of the hydroxyl group .*Toxicology in vitro* .Vol.15, issue 1:3-6.
- 27- Nijveldt, R. J.; Nood, E. V. ; Hoorn , D. E.C.V.; Boelens, P.G.;Norren, K. V. and Leeuwen, P.A.M. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am.J. clin. Nutr.* 74:418 – 25.
- 28- De, G. H. and Rauen, U. (1998). Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. *J. Fundam. Clin. Pharmacol.* Vol. 12: 249 – 255.
- 29- Duarte, J.; Oerez-Palencia, R.; Vargas, F.; Ocete, M. A.; Perez-Vizcaino, F.; Zarzuelo, A. and Tamargo, J. (2001). Antihypertensive effect of the flavonoid Quercetin in spontaneously hypertensive rats. *British. J. Pharmacol.* 133, 117 – 124.
- 30- Al-Othman, A.M.; Ahmad, F.; Al-Orf, S.; Al-murshed, K. and Arif, Zarina. (2006). Effect of dietary supplementation of *Ellataria Cardamomum* and *Nigella Sativa* on the toxicity of rancid corn oil in rats. *Inter. J. Pharmacol.* 2(1):60 – 65.
- 31- Ibarra, M.; Perez-Vizcaino, F.; Cogolludo, A.; Duarte, J.; Zaragoza-Arnoez, F.; Lopez-Lopez, J. G. and Tamargo, J. (2002). Cardiovascular effects of Isorhamnetin and quercetin in isolated rat and porcine vascular smooth muscle and isolated rat atria. *Planta. Medica.* 68: 307 – 310.
- 32- Perez_Vizcain, F.; Ibarra, M.; Cogolludo, A.L.; Duarte, J.; Zaragoza-Arnaez, F.; Moreno, L.; Lopez-Lopez, G. and Tamargo, J. (2002). Endothelium-Independent vasodilator effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolites in rat conductance and resistance arteries. *Pharmacol. and Experi. Therapeutics.* Vol, 302, Issue 1, 66 – 72.
- 33- Nishida, S. and Satoh, H. (2003). Mechanism by Ginkgo Biloba extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta. *Life Sci.* 72: 2659 – 2667.

- 34- Itoigawa, M.; Takeya, K.; Ito, C. and Furukawa, H. (1999). Structure – activity relationship of cardiotoxic flavonoids in guinea-pig papillary muscle. *J. Ethno pharmacology*. Vol, 65, Issue 3: 267 – 272.
- 35- Cruz, T.; Galvez, J.; Ocete, M.A.; Crespo, M.E.; Sanchez, D. M. and Zarzuelo, A. (1998). Oral administration of rutin can ameliorate inflammatory bowel disease in rats. *Life Sci*. Vol. 62: (7): 687 – 695.
- 36-Coles, E.H. (1986). *Veterinary Clinical Pathology*. 4th .Ed. Saunders W.B.Company.Philadelphia.Pp:56-171.
- 37- Harborn, J. B. (1984). *Method of extraction and isolation, phytochemical methods*. 2nd ed. Chapman and Hall. London New York.
- 38- الكوري، طلال عبد الرزاق علي. (2000) . استخلاص بعض المركبات الفلافونويدية من أوراق نبات السدر واستخدامها مواد مضادة للأكسدة ومقيدة للمعادن في زيت زهرة الشمس. أطروحة دكتوراه . كلية الزراعة ، جامعة بغداد.
- 39- Goldberg, D.; Tsang, E.; Karumanchiri, A.; Dianandi, E.; Soleas, G. and Ng, E. (1996). Method to assay the concentrations of the Phenolic constituent of biological interest in wines. *Anal. Chem.*, Vol. 68:1688 – 1694.
- 40- Breazil, J.A. (1971). *Text Book of Veterinary Physiology*. Lea and Febiger, Philadelphia.
- 41- Snedecor, W. G. and Cochran, W. G. (1973). *Statistical methods*. 6th ed. The Iowa state University Press. Pp: 238 – 248.
- 42- Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2006). *Text Book of Medical Physiology*. 11th .Ed. Elsevier Saunders .Philadelphia Pennsylvania. Pp: 847 -1006.
- 43- Neal's, S.D. (1999). About of thrombin. *American Heart J*. 137:196-199.
- 44- James, C.F. and Beltrami. (2002). Effect of transplant –associated atherosclerosis: randomized trial. *Lancet*, 359: 1108- 1113.
- 45- Choneim, I.U.T.; EL-Gindy, A.R.; EL-Alam, R.; Shoukry, E. and Yassen, S. (1982). Possible effect of some extracts of *Nigella Sativa L.* seeds on blood coagulation system and fibrinolytic activity . *Proceeding of 2nd International conference on Islamic Medicine* 12th Apr, Kuwait. 528-535.
- 46- Burits, M. and Bucar, F. (2000). Antioxidant activity of *Nigella Sativum* essential oil. *Phytother. Res.* 14(5):323-328.
- 47- Erust, J. S. (2002). Lipoprotein, nutrition, and heart disease. *A. J. Clin. Nutr*; 75: 191 – 212.
- 48- Hampton, J. R. (2003). *The ECG made easy*. 6th ed. Churchill Livingstone. Edinburgh. London. New York. Oxford.
- 49- Rice, D. A. and Davidson, W.B. (1987). Experimental myopathy in vitamin and selenium- depleted calves with and without added dietary poly unsaturated fatty acids a model for nutritional degenerative myopathy in ruminant cattle. *Res. Vet. Sci.*; 43: 384 – 394.
- 50- Katz, A. M. (1978). *Physiology of the heart*. New York. 15: 264 – 292.
- 51- Shao, Z. H.; Vanden, H.; Xie, T. L. (2003). Grape seed proanthocyanidins induced pro-oxidant toxicity in cardiomyocytes. *Cardiovascular Toxicology*. 3(4): 331 – 339.
- 52- Auger, C.; Gerian, P.; Laurent-Bichon, F. (2004). Phenolics from commercialized grape extracts prevent early atherosclerotic lesion in Hamsters by mechanism, rather than antioxidant. *J. Agri. Food. Chem.* 52(16): 5267 – 5302.
- 53- Robert, S. S.; Rosen, S. M. and Susan, S. T. (2001). Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *Amer. J. Med.*; 110 – 115.
- 54- Zorn-Pauly, K.; Schaffer, P. ; Pelzmann, B.; Bernhart, E. ; Wei, G.; Lang, P.; Lendinski, G.; Greilberger, J. Koidl, B. and Jurgens, G. (2005). Oxidized LDL induced ventricular myocyte damage and abnormal electrical activity- role of lipid hyperoxides. *Cardiovascular Research*; 66(1): 74 – 83.
- 55- Satoh, H. (2004). Comparative electro pharmacological actions of some constituents from *Ginkgo biloba* extract in guinea- pig ventricular cardiomyocytes. *Alternat. Med.*, 1 (3):277 – 284.
- 56- Pathak, K.; Pathak, A. and Singla, A. (1991). Flavonoids as medical agents. *Fitoterapie*; 62: 371 – 389.
- 57- Azizova, O. A. ; Drinitsina, S. V. ; Piryazev, A. P.; Korinevich, A. and Ivano, G. G. (2007). Oxidative resistance of the plasma and electrophysiological remodeling of the myocardium in coronary Patients. *Bulletin of Experimental Biology and medicine*, Volume 144; Supple. 2.