

## اثرات شناخته شده گیاهان بر رشد و نمو جنین در حیوانات

نویسندگان: دکتر عباس حاجی آخوندی<sup>۱</sup>، دکتر محمد عبدالهی<sup>۲</sup>،  
دکتر حمیده سیدعلی الهی<sup>۲</sup>، دکتر پریسا عبدالعلی زاده<sup>۲</sup>،  
دکتر حورناز کریم پور<sup>۲</sup>، دکتر شادی معماریان<sup>۲</sup>، دکتر لیلا هاشمی رهنی<sup>۲</sup>

### خلاصه:

متابولیت‌های ثانویه گیاهی فراوانی شناخته شده‌اند که دارای اثرات سمی بر جنین می‌باشند و باعث بروز ضایعات بر جنین یا نوزاد می‌شوند. اثرات این گیاهان ممکن است خفیف باشد، از قبیل کاهش موقتی یا جزئی در توانایی باروری و یا ممکن است شدید باشد، مانند سقط جنین یا نقص عضو شدید هنگام تولد که باعث مرده به دنیا آمدن جنین می‌شود.

گیاهان شناخته شده‌ای باعث نقص جنین در حیوانات می‌شوند که شامل گونه‌های مختلفی از جنس‌های *Lupinus-Conium-Nicotiana-Astragalus-Oxytropis-Veratrum* می‌باشند. در بسیاری موارد نیز ترکیبات ثانویه باعث نقص جنین می‌شوند که شامل آکالوئیدهای استروئیدی، کینولیزیدین و پپریدیدین می‌باشند.

کلید واژه: گیاهان تراتوزن، آکالوئید، بارداری، ناهنجاری زایی

### گیاهان تراتوزن

گیاهان دارویی مختلفی دارای تأثیرات تراتوزنی هستند اما در اینجا بحث ما به مهم‌ترین گیاهان تراتوزن محدود می‌گردد. گیاهان با اثر تراتوزن در این مقاله عبارتند از: *Nicotiana*، *Lupinus*، *Astragalus*، *Veratrum*، *Conium* و *Oxytropis*. موارد مشاهده شده در مزارع و مطالعات تحقیقاتی در دهه ۱۹۶۰ نشان داده است که بسیاری از جنس‌های گیاهی، حاوی آکالوئیدهای پپریدیدینی و کینولیزیدینی می‌باشند و می‌توانند باعث بروز اثرات سمی و ایجاد نقص در جنین شوند. از میان گیاهان فوق، جنس‌های *Nicotiana*، *Conium*، *Lupinus* و *Nicotiana* از نظر رابطه ساختمان و فعالیت و جنس‌های *Astragalus*، *Veratrum*

و *Oxytropis* از نظر محتوای آکالوئیدی و مکانیسم عمل آنها، مورد مطالعه قرار گرفتند.

### Lupinus

نام دیگر این جنس لوپن یا ترمس یا باقلای مصری می‌باشد که دارای ۳۰۰ گونه گیاه علفی یکساله و به ندرت درختچه‌ای است و بومی آمریکا و مناطق مدیترانه‌ای می‌باشد. آکالوئیدهای کینولیزیدینی و پپریدیدینی در اکثر *Lupinus* ها یافت شده‌اند. محققان معتقدند که از بین کینولیزیدین‌ها، *anagyrene* یک آکالوئید بوجود

۱- (دانشیار فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران)  
۲- (دانشیار فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران)

آنها وجود دارد که همان شوکران کبیر یا *C. maculatum* می باشد  
*Conium maculatum* (شوکران کبیر) به عنوان یک گیاه تزئینی در  
 امریکا معرفی و استفاده از آن گسترش یافت (۶). این گیاه دانه های  
 بارور زیادی تولید می کند و اگر کنترل نشود، مناطق کوچک مثل  
 مزارع یونجه، مراتع و چمنزار را پر خواهد کرد. گیاهان و دانه های سمی  
 و تراتوژن هستند و برای چراگاه احشام یک خطر محسوب می شوند  
 و اثرات تراتوژنی آنها در خوک ها، گاو ها، بز ها و گوسفندان نشان  
 داده شده است (۲-۷-۸).

*Conium* حاوی پنج آلکالوئید اصلی می باشد که در بین آنها اثرات  
 تراتوژنی *coniine*، *coniceine* و *n-methylconiine* شناخته شده  
 است. *conhydrine* و *pseudoconhydrine* آلکالوئید های فرعی  
 می باشند و اثرات سمی و تراتوژنی آنها، ناشناخته است (۹). *coniine*  
 تجارتمی زمانی که به گاو های باردار خورانده شد، سمیت و نقص  
 مادرزادی را القاء کرد (۹). گیاه *conium* تازه نیز که حاوی ۹۸٪  
 آلکالوئید *coniceine* می باشد، بعد از خوراندن به گوسفندان، بز ها،  
 گاو ها و خوک ها، اثرات سمی و تراتوژنی نشان داد. سمیت جنینی و  
 اثرات تراتوژنی *n-methylconiine* نیز به وسیله آزمایشی با مینی پمپ  
 اسموتیک اثبات گردید. به این صورت که دو ماده *coniceine*-*i*  
 و *n-methylconiine* را با سرعت ۱-۰/۱ mg بر ساعت، برای مدت ۷ روز  
 به مایع آمیوتیک احشام تزریق کردند. این تزریق باعث ایجاد سمیت  
 جنینی و مرگ جنینی در بز ها شد، همچنین در دیگر احشام،  
 نقص های اسکلتی شدید و شکاف سقف دهان را القاء کرد (از روز  
 ۳۵ تا روز ۴۱ دوران بارداری). بوجود آمدن نقص های اسکلتی در  
 آزمایش فوق تعجب آور بود، زیرا در تحقیقات قبلی اثبات شده بود  
 که تنها شکاف سقف دهان در طول روز های ۴۱-۳۵ دوران بارداری  
 القاء می شود و نقص های اسکلتی بوجود نمی آیند (۱۰)، اما  
 تصویر برداری اولتراسوند در این آزمایش، کاهش حرکات جنین را  
 نشان می داد. عنوان شده است که پس از قطع تزریق بوسیله مینی  
 پمپ، مقادیر سمی از دو ماده *coniceine*-*i* و *n-methylconiine* تا ۱۰ روز  
 بعد و یا حتی بیشتر در گردش خون جنین باقی می ماند که این زمان  
 تقریباً مصادف با روز ۵۰ دوران بارداری و بعد از آن می باشد. بنابراین  
 بلع این گیاهان طی یک روز یا بیشتر از یک روز، امکان دارد جنین را  
 در معرض دوز کافی از مواد سمی قرار دهد و اگر این مواد سمی در  
 مرحله حساس و آسیب پذیر دوران بارداری وارد گردش خون شوند،

آورنده نقص های جنینی در گاو ها می باشد و با وجود اینکه  
 عصاره های غنی از *anagryne*، اثرات تراتوژنی نشان داده اند، اما هنوز  
 ترکیبات خالص از آنها به میزان کافی برای انجام آزمایشات،  
 جداسازی نشده است. ثابت شده است که نقص جنین در اثر بلع  
*Lupin* ممکن است در اثر انقباضات مادرزادی باشد که در ناحیه ساق  
 پا (*Arthrogyposis*)، ستون فقرات (*Scoliosis* و *Lordosis*)،  
 گردن (*Kyphosis*) و قفسه سینه دیده می شود. شکاف سقف دهان نیز  
 ممکن است بخشی از این سندرم باشد و عقیده بر این است که با  
 مکانیسمی مشابه ایجاد می شود. طبق گزارشات قبلی، دوره حساس  
 بارداری در گاو ها، ۴۰ تا ۷۰ روز می باشد. اما با توجه به مطالعات اخیر،  
 گمان می رود که دوران حساسیت به مواد تراتوژن در زمان بارداری،  
 ۱۰۰ روز یا حتی بیشتر باشد.

در مطالعات تجربی، *anagryne* گونه های *caudatus* و *sericus* از  
 جنس لوپین دارای اثرات تراتوژنی در گاو ها بودند (۱). اما هنگامی  
 که *L. caudatus* به گوسفندان و بز ها، خورانده شد، نتیجه منفی بود  
 (۲). با توجه به این که آلکالوئید های پیپریدینی قبلاً به عنوان تراتوژن  
 در گاو ها، گوسفندان و بز ها شناخته شده اند، چنین مشاهداتی این  
 فرضیه را بوجود می آورد که ممکن است *anagryne*، پیش سمی باشد  
 که در اثر متابولیسم در دستگاه گوارش گاو، کمپلکسی از پیپریدین را  
 ایجاد کند اما، هنگامی که *L. caudatus* به گاو ها، گوسفندان و بز ها  
 خورانده شد و آلکالوئید های موجود در خون آنها مورد بررسی قرار  
 گرفت، هیچ نشانه ای مبنی بر اینکه تغییرات متابولیکی رخ داده باشد،  
 یافت نشد (۳). بنابراین تحقیقات برای پاسخ دادن به این سؤال ادامه  
 دارد که چرا *anagryne* تنها در گاو ها تراتوژن می باشد، در حالی که *Lupin*  
 های محتوی پیپریدین هم در گاو ها و هم در گوسفندان و بز ها دارای  
 خواص تراتوژن هستند.

سایر *Lupin* ها حاوی مقادیر اندکی از آلکالوئید های کینولیزیدینی  
 می باشند، اما سطح مواد پیپریدینی تراتوژن در آنها بالاست (۴). برای  
 مثال گیاه *formosus* از این جنس حاوی مقادیر بالایی از پیپریدین ها  
 می باشد و معتقدند که در بین انواع مشتقات پیپریدینی *ammodendrine*  
 می تواند باعث نقص های اسکلتی شدید و شکاف سقف دهان در  
 گاو ها و بز ها شود (۲-۵).

#### conium

شوکرانها گیاهان سمی می باشند که در ایران تنها یک گونه از

می تواند باعث القاء و ایجاد نقص جنین شود.

آنالوگ های شیمیایی آلکالوئیدهای Conium موجود در بازار به گاوهای حامله خورانده شد و رابطه ساختمان شیمیایی و اثر تراژونی آنها تعیین شد. برپایه این مشاهدات، آلکالوئیدهای پیرییدینی با حلقه پیرییدین اشباع و یا حلقه پیرییدین با یک باند دو گانه، همراه با یک زنجیر جانبی که حداقل دارای سه کربن باشد، در نزدیکی اتم نیتروژن، می تواند تراژون باشند.

ساختمان شیمیایی coniine و -coniceine و n-methylconiine با خصوصیات فوق مطابقت دارد. ammodendrine بدست آمده از گیاه formosus متعلق به جنس لوپن نیز دارای همین خصوصیات می باشد، ولی anagryne دارای چنین ساختمانی نیست، مگر اینکه طی یک فرآیند متابولیکی یکی از حلقه های آن باز شده و یک کمپلکس پیرییدینی بوجود آید (۳). اطلاعات اخیر نشان می دهد که چنین واکنشی در گاو رخ نمی دهد.

برای پی بردن به مکانیسم عمل آلکالوئیدهای پیرییدینی و کینولیزیدینی در ایجاد نقص جنین هنوز تحقیقات زیادی در حال انجام می باشد. این امکان وجود دارد که گیاهان متعلق به جنس شوکران از طریق کاهش حرکات جنینی باعث ایجاد نقص های اسکلتی مادرزادی و شکاف سقف دهان شوند. این اثرات را به همان اندازه می توان از سداتیوها، مهارکننده های عصبی - عضلانی و بیهوش کننده ها انتظار داشت و تزریق عصاره کورار یا مهارکننده های عصبی عضلانی، سوکسینیل کولین، در طی همان روزهای خاص از دوران بارداری، نیز می تواند القاء کننده چنین نقص هایی در جنین باشند. بنابراین، احتمال می رود که مکانیسم عمل آلکالوئیدهای پیرییدینی و کینولیزیدینی در ایجاد نقص های اسکلتی از نوع انقباضی و شکاف سقف دهان، مانند کورار یا سوکسینیل کولین، مهار عصبی - عضلانی باشد. این اثر را ممکن است در غیر از زمان آسیب پذیری جنین در دوران بارداری نیز مشاهده کرد و شاید اگر جنین تنها یک بار در معرض این گونه مواد قرار گیرد، حتی بعد از حذف آن از گردش خون مادر، این مواد در گردش خون جنین باقی خواهند ماند.

### Nicotiana

این جنس در حدود ۱۰۰ گونه گیاه علفی یا بندرت درختچه ای

و درختی دارد و بومی امریکا و استرالیا می باشد.

اپیدمی نقص های اسکلتی در خووک های تازه متولد شده در امریکا نشان داده که گیاه تنباکو N.tabacum می تواند القاء کننده نقص در جنین باشد (۱۱). تجربیات نشان داد که علت بوجود آمدن چنین نقص هایی، خوراندن باقیمانده ساقه های تنباکو به خووک های حامله می باشد (۱۲). نقص های اسکلتی مشابه همان نقص هایی بود که در گاوها توسط Lupinus و Conium (گیاهان متعلق به جنسهای لوپن و شوکران) بوجود می آمد.

نقش ساقه های تنباکو در ایجاد نقص جنین در خووک به طور تجربی مورد تأیید قرار گرفت، به این ترتیب که طول مدت زمان آزمایش را (از شروع بارداری تا ۵۳ روز بعد از آن) مشخص کرده و در طی این مدت ساقه های گیاه تنباکو را به حیوانات خوراندند (۱۲). در ابتدا تصور می شد که نیکوتین تراژون باشد، اما نتیجه خوراندن مقادیر خالص از نیکوتین به حیوانات منفی بود (۱۳). احتمالاً آلکالوئید پیرییدینی anabesine به علت خصوصیات ساختمانی و همچنین مقادیر بالای آن در ساقه های تنباکو می تواند، تراژون باشد. توتون درختچه ای (N.glauca) محتوی مقادیر بالایی از anabesine می باشد. طی انجام آزمایشاتی، خوراندن این گیاه و عصاره anabesine به دست آمده از آن به حیوان، توانست نقص جنین را القاء کند (۱۴). آنالیز شیمیایی مغز ساقه های گیاه تنباکو مقادیر بالای anabesine را ثابت می کند.

### Veratrum

تحقیقات عملی و آزمایشگاهی نشان داده اند که مصرف خوراکی Veratrum californicum توسط گوسفند باردار باعث شیوع فراوان مرگ و میر جنینی و یا عوارض وخیم مادرزادی می شود (۱۵-۱۶). و گمان می رود که مرگ و میر بالای جنینی در تعداد زیادی از میش های باردار زمانی رخ می دهد که Veratrum در فاصله بین روزهای ۲۱ و ۱۴ بارداری خورده شود (۱۷).

عامل شیمیایی بوجود آورنده نقائص و تلفات احتمالی جنین، آلکالوئیدهای استروئیدی هستند که شامل cyclopamine، cycloposine و jervine می باشند (۸)، اما روشن شده است که آلکالوئیدهای دیگر استروئیدی با ساختمان های بسیار مشابه، تراژون نیستند. Veratrum مانع تکامل تدریجی جنین در مرحله

سیب زمینی (*S. tuberosum*) که حاوی *solanidine* است می باشد (۲۳). بررسی شیمیایی کامل محتوای آلكالوئیدی *S. dulcamara* نشان می دهد که علاوه بر *demissidine*، *solasodine* و *tomatid-5-ene* تقریباً ۵۵٪ محتوای آلكالوئیدی آن را *solanidane* ها و مشتقات ۱۵- $\alpha$  - هیدروکسیله *spirosolane* تشکیل می دهند (۲۴).

تحقیقات نشان می دهد که *solasodine* و *demissidine* خاصیت تراوتونیک ضعیفی دارند (۲۵). گرچه تراوتونیسیت *tomatid-5-ene* ناشناخته است ولی نباید مورد بی توجهی قرار بگیرد. بنابراین، بر اساس رابطه میان ساختمان و تراوتونیسیت، گمان می کنیم که مشتقات ۱۵- $\alpha$  - هیدروکسیله *spirosolane* ها و *solanidane* ها در القاء ناقص الخلقه زائی *S. dulcamara* دخیلند و تراوتونهای مهم گیاه محسوب می شوند زیرا رابطه ساختمان و تراوتونیسیت آلكالوئیدهای استروئیدی نشان می دهد که حضور گروههای عامل همچون باند دوگانه و احتمالاً هیدروکسیلاسیون ناحیه ۱۵، تراوتونیسیت آلكالوئیدهای گیاه را به شدت افزایش می دهد.

این امر موجب می شود که برای آلكالوئیدهای استروئیدی دارای گروههای عامل، طبیعتی آمفی فیلک در نظر بگیریم و تصور کنیم که برای اینکه سموم گیاهی بتوانند به پوشش جنینی نفوذ کنند به تعادل بحرانی (Critical) هیدروفیلیسته و هیدروفوبیسته نیاز دارند. هنگامی که تراوتونها وارد پوشش جنینی شدند می توانند یک فرآیند یا توالی لازم برای تکامل جنینی را در فاز مقدماتی تکامل *Streak/neural plate*، به تأخیر بیندازند، مهار کنند یا در آن مداخله نمایند. به نظر می رسد تغییرات جزئی در ساختمان آلكالوئید نه تنها بر تکامل مغز بلکه بر تشکیل مجاری بینی هم تأثیر سوء می گذارد. تحقیقات بیشتری در مورد مکانیسمهای بیوشیمیایی خاصی که ممکن است توسط تراوتونهای گیاهی مهار شوند مورد نیاز است تا درک واضحتری از نحوه عملکرد این سموم موجود در محیط به دست آید.

طناب عصبی شده و تغییر شکل و خیم *Craniofacial* را بوجود می آورد.

مکانیسم پیشنهادی، تداخل آلكالوئیدهای استروئیدی با سلولهای ترشح کننده کاتکول آمین هادر نوروایی تلیوم جنینی است (۱۸). با مهار ترشح کاتکول آمین، مهاجرت و تکامل سلولهای جنین مختل می شود. ثابت شده که مکانیسم دیگری (به عنوان مثال، تداخل با متابولیسم غضروف) عامل تنگی نای و کوتاهی سه استخوان یاد شده است. استفاده از متدهای به پروری در روند پیاپی تکامل کندروسیت ها نشان داد که *jervine* سریعاً به گسترش عوامل پیشگام ساخت غضروف در تکامل کندروسیت لطمه می زند (۱۹).

### Astragalus و Oxytropis

بعضی گونه های جنس گون (*Astragalus*) و جنس گون آسا (*Oxytropis genera*) به عنوان عامل جنون کلاسیک باعث مرگ جنین اولیه (*embryo*)، مسمومیت جنین (*fetus*) و تغییرات خاص اسکلتی شناخته شده است (۲۱-۲۰). *swainsonine* آلكالوئید سمی این گیاهان و عامل جنون است (۲۲) اما به عنوان تراوتون شناخته نشده است (۲۰). ناهنجاریهایی شامل سختی مفرد مفصل تاکننده دست در شرایط طبیعی یا تحقیقاتی با مصرف این گیاهان ممکن است رخ دهد.

### تراوتونهای گیاهی (آلكالوئید استروئیدی):

از آنجا که آلكالوئیدهای جنس *Solanum* شباهت ساختمانی خاصی به آلكالوئیدهای تراوتون جنس *Veratrum* دارند، به همین دلیل به تحقیقاتی که روی جنس *Solanum* انجام گرفته، به طور مختصر اشاره می شود. از میان چندین گونه جنس *Solanum* که حاوی *spirosolane* می باشند، تاج ریزی پیچ (*S. dulcamara*) بسیار قابل توجه می باشد و توانائی آن در القاء تراوتونیسیت تقریباً ۷ برابر

### Reference:

1- Shupe J.L., Binns W., James L.F. et al. Lupine, a cause of crooked calf disease. *of the American Veterinary Medical Association* 151, 1967,;198-203.

2- Panter K.E., Keeler R.F., Bunch T.D. et al. Congenital skeletal malformations and cleft palate induced in goats by ingestion of *Lupinus*, *Conium* and *Nicotiana spe-*

cies. *Toxicol*, 1990, 28, 1377-1385.

3- Gardner D.R. Panter K.E. Comparison of blood plasma alkaloid levels in cattle, sheep and goats fed *Lupinus caudatus*. *J. of Natural Toxins* 2, 1993.1-11.

4- Fitch W.L., Dolinger P.M. Djerassi C. Novel piperidyl alkaloids from *Lupinus formosus*. *J. of Organic Chemistry*, 1974, 39,: 2974-2979.

5- Keeler R.F and Panter K.H. The piperidine alkaloid composition and relation to crooked calf disease inducing potential of *Lupinus formosus*. *Teratology*, 1989, 40: 423-432.

6- Kingsbury J.M. Poisonous Plants of the United States and Canada, Prentice- Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1964, p. 626.

7- Panter K.E., Bunch T.D. Keeler R.F. Radio ultrasound observations of the fetotoxic effects in sheep from ingestion of *Conium maculatum* (poison – hemlock). *Clinical Toxicology*, 1988, 26:175-187.

8- Keeler R.F. Cycloamine and related steroidal alkaloid teratogens: their occurrence, structural relationship and biological effects. *Lipids*, 1998, 13: 708-715.

9- Keeler R.F. Balls L.D., Shupe J.I., et al. Teratogenicity and toxicity of coniine in cows, ewes and mares. *Cornell Veterinarian* 1980, 70,: 19-26.

10- panter K.E. Keeler R.F. Induction cleft palate in goats by *Nicotiana glauca* during a narrow gestational period and the relation to reduction in fetal movements. *J. of Natural Toxins* 1,1992: 25-32.

11- Menges R.W., Selby L.A., Marienfeld C.J., et al. A tobacco related epidemic of congenital limb deformities in swine. *Environmental Research* 1970, : 3, 285-302.

12- Crowe M.W. Swerezek T.W. Congenital arthrogyposis in offspring of sows fed tobacco stalks (*Nicotiana tabacum*). *American Journal of Veterinary Research*, 1974: 35, 1071-1073.

13- Keeler R.F. Congenital defects in calves from maternal ingestion of *Nicotiana glauca* of high anabasine content. *Clinical Toxicology*, 1979: 15, 417-426.

14- Keeler R.F., Crowe M.W. Lambert E.A. Teratogenicity in swine of the tobacco alkaloid anabasine isolated from *Nicotiana glauca*. *Teratology*, 1984, 30,: 61-69.

15- Keeler R.F. Early embryonic death in lambs induced by *Veratrum californicum*. *Cornell Veterinarian*, 1990: 80, 203-207.

16- Binns W., James L.F., Shupe J.I. et al. A congenital cyclopan type malformation in lambs induced by maternal ingestion of a range plant *Veratrum californicum*. *American Journal of Veterinary Medicine*, 1963: 24, 1164-1175.

17- Keeler R.F, Young S, Smart R, Congenital tracheal stenosis in lambs induced by maternal ingestion of *Veratrum californicum*. *Teratology*, 1985, 31,: 83-88.

18- Sim F.R.P., Livett B.G., Browne C.A. et al Studies on the mechanism of *Veratrum* teratogenicity, In: Seawright A.A., Hegarty M.P., James L.F. et al, Plant Toxicology. Queensland Poisonous Plants Committee, Yeerongpilly, Australia, 1985 pp, 344-348.

19- Campbell M., Horton W. Keeler R.F. Comparative effects of retinoic acid and jervine on chondrocyte differentiation. *Teratology*, 36,: 235-243.

20- James L.F., Shupe J.L., Binns W. et al. Abortive and teratogenic effects of locoweed on sheep and cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 1967,: 28, 1379-1388.

21- James L.F., Keeler R.F. Binns W. Sequence in the abortive and teratogenic effects of locoweed fed to sheep. *American Journal of Veterinary Research*, 1969, 30,: 377-380.

22- Molyneux R.J. James L.F. Loco intoxication: Indolizidine alkaloids of spotted Locoweed (*Astragalus lentiginosus*). *Science* 1982, 216,: 190-191.

23- Binns W., Shupe J.L., Keeler R.F. et al Chronologic evaluation of teratogenicity in sheep fed *Veratrum californicum*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1965, 147: 839-842.

24- Brown D. Keeler, R.F. Structure – activity relation of steroid teratogens. 1. Jervine ring system. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 26, 561-563.

25- Brown D. Keeler R.F, Structure – activity relation of steroid teratogens. 2.N-Substituted jervines. *of Agricultural and Food Chemistry*, 1978, 26: 564-566.

