

## HIPOTENZIVNI I KARDIOINHIBITORNI EFEKTI VODENOG I ETANOLNOG EKSTRAKTA CELERA (APIUM GRAVEOLENS)

Suzana Branković<sup>1</sup>, Dušanka Kitić<sup>2</sup>, Mirjana Radenković<sup>1</sup>, Slavimir Veljković<sup>1</sup>, Milica Kostić<sup>2</sup>, Bojana Miladinović<sup>2</sup> i Dragana Pavlović<sup>2</sup>

Ispitivani su efekti vodenog i etanolnog ekstrakta celera (*Apium graveolens* L., Apiaceae) na srednjem arterijskom krvnom pritisku anestetiziranih kunića i kontraktilnosti izolovanih pretkomora pacova.

U studiji su korišćeni kunići i Wistar pacovi. Efekti ekstrakata *A. graveolens* (0.5-15 mg/kg) na arterijskom krvnom pritisku registrovani su direktnom metodom u karotidnoj arteriji. Izolovane pretkomore pacova postavljane su u kupatilo za izolovane organe. Adaptacija preparata je iznosila 30 min, nakon čega su primenjivani ekstrakti *A. graveolens* (0.02-0.75 mg/ml).

Kod anestetiziranih kunića, intravenozna primena vodenog ekstrakta *A. graveolens* u dozi 15 mg/kg uzrokovala je manje hipotenzivne efekte ( $14.35 \pm 2.94\%$ ), dok je etanolni ekstrakt iste koncentracije izazvao veće snižavanje arterijskog krvnog pritiska ( $45.79 \pm 10.86\%$ ). Hipotenzivni efekti *A. graveolens* su delimično blokirani atropinom (0.3 mg/kg), neselektivnim antagonistom muskarinskih receptora. Kod izolovanih pretkomora pacova vođeni i etanolni ekstrakti ove biljne vrste su izazvali negativne hronotropne i inotropne efekte. Vođeni ekstrakt celera (koncentracije 0.75mg/ml) je umanjio frekvenciju kontrakcija pretkomora za  $12.88 \pm 2.74\%$ , a amplitudu kontrakcija za  $8.73 \pm 0.89\%$ . Etanolni ekstrakt *A. graveolens* (koncentracije 0.75mg/ml) je inhibisao frekvenciju kontrakcija pretkomora za  $34.26 \pm 5.69\%$ , a amplitudu kontrakcija za  $25.40 \pm 3.61\%$ . Primenom atropina (1 $\mu$ M), efekti ekstrakata celera su delimično umanjeni. Etanolni ekstrakt celera, u odnosu na vođeni ekstrakt, izazivao je statistički značajno veće hipotenzivne i kardio-depresivne efekte ( $p < 0.05$ ).

Dobijeni rezultati su pokazali da su vođeni i etanolni ekstrakti *A. graveolens* izazvali hipotenzivne, negativne inotropne i hronotropne efekte, koji su se verovatno delimično ostvarili posredstvom muskarinskih receptora. U odnosu na vođeni ekstrakt, etanolni ekstrakt *A. graveolens* je uzrokovao statistički značajno veće hipotenzivne i kardio-inhibitorne efekte. *Acta Medica Medianae* 2010;49(1):13-16.

**ključne reči:** celer, ekstrakt, krvni pritisak, izolovane pretkomore

Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu<sup>1</sup>  
Integrirane akademske studije farmacije Medicinskog fakulteta u Nišu<sup>2</sup>

Kontakt: Suzana Branković  
Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta  
Bulevar dr Zorana Đinđića 81,  
18000 Niš, Srbija  
E-mail: brankovic.suzana@yahoo.com

Azotna jedinjenja ulja semena celera utiču na funkciju nervnog sistema (6). Ekstrakt celera ispoljava antiinflamatornu aktivnost (7), dok primena svežeg soka celera izaziva umanjenje štetnih efekata terapije doksorubicinom (8).

### Cilj

U literaturi ne postoje podaci o uticaju ekstrakta celera na kardiovaskularni sistem. U ovoj studiji smo proučavali efekte vodenog i etanolnog ekstrakta celera na srednji arterijski krvni pritisak anestetiziranih kunića i kontraktilnost izolovanih pretkomora pacova.

### Materijal i metode

Očišćena i usitnjena droga je ekstrahovana u destilovanoj vodi (vođeni ekstrakt) ili u 96% etanolu (etanolni ekstrakt) u ultrazvučnom kupatilu 10 min. Koncentrovanje ekstrakata je vršeno u rotatornom evaporatoru sa redukovanim pritiskom do dobijanja konstantne mase. Dobijeni materijal je rastvaran u destilovanoj vodi ili 96% etanolu.

U studiji su korišćeni kunići (telesne mase 1 kg) i Wistar pacovi (telesne mase 200-250 g) koji

### Uvod

Celer *Apium graveolens* L. je biljka iz porodice Apiaceae koja se koristi kao hrana i kao lekovito sredstvo. Podaci iz literature ukazuju da je celer uzgajan pre oko 3000 godina (1). *Apium graveolens* se koristi u tradicionalnoj medicini pre svega kao diuretik, kao i za lečenje bronhitisa, astme, oboljenja jetre i slezine (2). Ekstrakt semena celera se primenjuje za umanjenje bolova kod artritisa (3). Takođe je poznato da se celer u kombinaciji sa drugim biljkama preporučuje za lečenje hipertenzije (4).

Poslednjih godina se *A. graveolens* intenzivno proučava zbog potencijalnih bioloških efekata. Poznato je da primena vodenog ekstrakta ove biljne vrste kod hiperholesterolemičnih pacova uzrokuje snižavanje koncentracije holesterola u serumu (5).

su gajeni u vivarijumu Medicinskog fakulteta u Nišu. Životinje su čuvane u kavezima pod specijalnim laboratorijskim uslovima. Temperatura vazduha bila je 20-24°C, a trajanje svetlog i tamnog dela dana po 12h najmanje jednu nedelju pre izvođenja eksperimenata. Sve životinje su imale slobodan pristup vodi i hrani. Eksperimentalne procedure su saglasne sa Direktivom Evropske Unije (The European Council Directive of November 24, 1986; 86/609/EEC). Kunići su anestetizirani intravenozno primenjenim uretanom (750 mg/kg). Zatim je postavljena staklena kanila u karotidnu arteriju za registrovanje krvnog pritiska. Sistem za registrovanje krvnog pritiska je povezan sa transduserom (P-1000-A) a na fiziografu (NARCO Bio system, Houston, USA) je registrovan krvni pritisak. Brzina kretanja trake bila je 10 mm/s. Arterijski krvni pritisak je izražavan u mmHg, kao sistolni i dijastolni pritisak, a zatim je izračunavana vrednost srednjeg arterijskog krvnog pritiska.

Nakon perioda adaptacije (30 min), životinjama je primenjivan intravenozno fiziološki rastvor zapremine 0.2 ml, ili ekstrakti celera u istoj zapremini. Ekstrakti celera su primenjivani u rastućim logaritamskim koncentracijama (0.5 -15 mg/kg) u intervalima od 15-20 min. Krvni pritisak je registrovan pre i nakon primene ekstrakta.

Pretkomora pacova su nakon preparisanja postavljane u kupatila za izolovane organe, zapremine 10 ml, ispunjena Tirodovim rastvorom za izolovane pretkomora, koji je zagrevan do 32°C i stalno aerisan karbogenom. Nakon perioda adaptacije od 30 min, vodeni i etanolni ekstrakti celera (0.02-0.75 mg/ml) su kumulativno dodavani u kupatila. Promene kontraktilnosti pretkomora su registrovane pomoću sistema TSZ-04-E; Spell Iso (Experimetria Ltd).

### Statistička obrada podataka

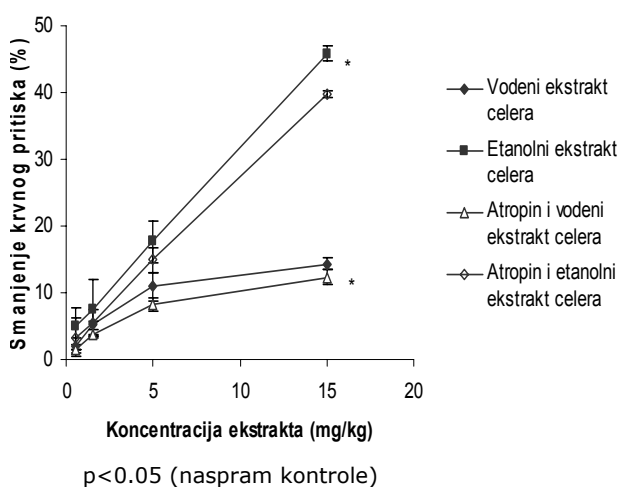
Dobijeni rezultati su statistički obrađeni. Promene vrednosti srednjeg arterijskog pritiska i frekvencije srčanog rada prikazivane su kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom. Studentovim t testom je ispitivana statistička značajnost promena vrednosti srednjeg arterijskog krvnog pritiska i frekvencije srčanog rada izazvanih ekstraktima lista *A. graveolens*. Vrednosti  $p < 0.05$  uzimane su kao statistički značajne.

### Rezultati

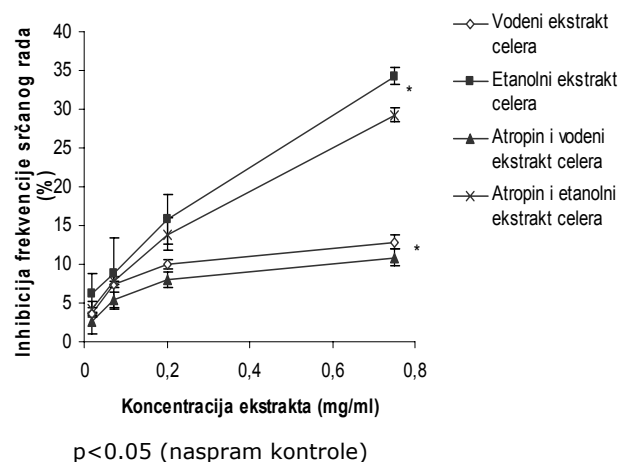
Intravenozna primena vodenog i etanolnog ekstrakta *A. graveolens* (0.5-15 mg/kg) uzrokovala je snižavanje sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog krvnog pritiska kod anestetiziranih kunića. Vodeni ekstrakt *A. graveolens* u dozi od 15 mg/kg uzrokovao je dozno zavisne hipotenzivne efekte (14.35±2.94%) koji su prikazani na Grafikonu 1. Etanolni ekstrakt ove biljne vrste u dozi od 15 mg/kg izazvao je veće smanjenje arterijskog krvnog pritiska od 45.79±10.86%. Nakon pada, krvni pritisak se postepeno povećavao i dostizao bazalne vrednosti za 5-8 min. Hipotenzivni efekti ekstrakata *A. graveolens* bili su statistički zna-

čajno umanjeni nakon primene atropina (0.3 mg/kg), neselektivnog blokatora muskarinskih receptora ( $p < 0.05$ ).

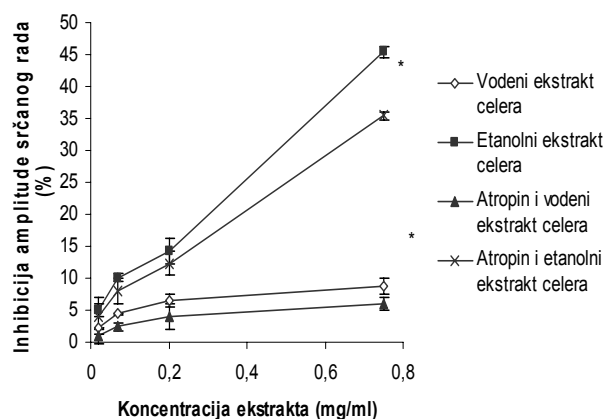
Primena vodenog i etanolnog ekstrakta celera (0.02-0.75 mg/ml) na izolovanim pretkomora pacova uzrokovala je negativne inotropne i hronotropne efekte (Grafikon 2 i Grafikon 3). Vodeni ekstrakt celera koncentracije 0.75mg/ml snižavao je frekvenciju kontrakcija pretkomora za 12.88±2.74% i amplitudu kontrakcija za 8.73±0.89%. Etanolni ekstrakt celera koncentracije 0.75mg/ml inhibisao je frekvenciju kontrakcija pretkomora za 34.26±5.69% i amplitudu kontrakcija za 25.40±3.61%. Primenom atropina (1µM), negativni inotropni i hronotropni efekti ekstrakata celera bili su statistički značajno umanjeni ( $p < 0.05$ ). Etanolni ekstrakt celera je, u odnosu na vodeni ekstrakt, izazvao statistički značajno veće hipotenzivne i kardio-inhibitorne efekte ( $p < 0.05$ ).



Grafikon 1. Uticaj vodenog i etanolnog ekstrakta celera (*Apium graveolens*), bez i u prisustvu atropina, na vrednosti arterijskog krvnog pritiska kunića (sniženje arterijskog krvnog pritiska je izraženo u procentima vrednosti arterijskog krvnog pritiska pre primene ekstrakta)



Grafikon 2. Uticaj vodenog i etanolnog ekstrakta celera (*Apium graveolens*), bez i u prisustvu atropina, na vrednosti frekvencije rada izolovanih pretkomora pacova (sniženje frekvencije srčanog rada izraženo je u procentima vrednosti frekvencije srčanog rada pre primene ekstrakta)



$p < 0.05$  (naspram kontrole)

Grafikon 3. Uticaj vodenog i etanolnog ekstrakta celera (*Apium graveolens*), bez i u prisustvu atropina, na vrednosti amplitude rada izolovanih pretkomora pacova (sniženje amplitude srčanog rada je izraženo u procentima vrednosti amplitude srčanog rada pre primene ekstrakta)

## Diskusija

U ovom radu su praćeni hipotenzivni i kardio-inhibitorni efekti vodenog i etanolnog ekstrakta *A. graveolens*. Rezultati su pokazali da intravenozna primena vodenog i etanolnog ekstrakta *A. graveolens* uzrokuje dozno zavisno snižavanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska anesteziranih kunića. Hipotenzivni efekti bili su kratkotrajni i vrednosti krvnog pritiska su se vraćale bazalnim vrednostima nakon 5-8 min. Veće doze ekstrakata celera uzrokovale su i duže trajanje hipotenzivnih efekata. Dobijeni rezultati slični su efektima etanolnog ekstrakta imele (9).

Krvni pritisak je proporcionalan minutnom volumenu srca i perifernom otporu (10). Iz tog razloga, ispitivali smo efekte ekstrakata *A. graveolens* na kontraktilnost izolovanih pretkomora pacova. Dobijeni rezultati pokazuju da vodeni i etanolni ekstrakti *A. graveolens* uzrokuju negativne inotropne i hronotropne efekte. Hipotenzivni efekti ekstrakata ove biljne vrste uzrokovani su

smanjenjem frekvencije i snage kontrakcija srca. Podaci u literaturi pokazuju da su slični rezultati dobijeni primenom ekstrakata peršuna, *Petroselinum crispum* (11).

Radi razjašnjavanja potencijalnog mehanizma dejstva ekstrakata *A. graveolens*, praćeni su efekti ekstrakata u prisustvu atropina, neselektivnog blokatora muskarinskih receptora. Primena atropina uzrokovala je statistički značajno umanjene hipotenzivnih i kardio-inhibitornih efekata ekstrakata celera.

Fitoheмиjske analize *A. graveolens* su pokazale da ova biljna vrsta sadrži flavonoide i to apigenin, luteolin i kvercentin (12,13,14,15). Apigenin, flavonoid nađen u *A. graveolens* u visokoj koncentraciji, u studiji na izolovanim krvnim sudovima ispoljio je vazodilatatorno dejstvo (16,17,18). Poznato je da flavonoidi drugih biljnih vrsta mogu ispoljiti hipotenzivnu, kardioinhibitornu i vazodilatatornu aktivnost. U studiji na izolovanim vaskularnim glatkomišćnim ćelijama Duarte i saradnici (19) su utvrdili da je kvercentin inhibisao kontrakcije indukovane KCl i jonima  $Ca^{2+}$ . Prisustvo istih aktivnih materija u celeru može biti uzrok hipotenzivnih, negativnih inotropnih i hronotropnih efekata ekstrakata celera.

## Zaključak

Dobijeni rezultati su pokazali da su vodeni i etanolni ekstrakti celera izazvali hipotenzivne, negativne inotropne i hronotropne efekte, koji su se verovatno delimično ostvarili posredstvom muskarinskih receptora. U odnosu na vodeni ekstrakt, etanolni ekstrakt celera je uzrokovao statistički značajno veće hipotenzivne i kardio-inhibitorne efekte.

## Zahvalnica

Autori se zahvaljuju na finansijskoj pomoći Ministarstvu za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, projekatu br. 145081B i projektu Training and Research in Environmental Health in the Balkans D43 TW00641 supported by the NIH/Fogarty International Center, USA.

## Literatura

- Momin R, Nair G. Mosquitocidal, Nematicidal and Antifungal Compounds from *Apium graveolens* L. Seeds *J Agric Food Chem* 2001; 49:142-145.
- Singh A, Handa S. Hepatoprotective activity of *Apium graveolens* and *Hygrophila auriculata* against paracetamol and thioacetamide intoxication in rats. *J Ethnopharmacol* 1995; 49:119-126.
- Bjeldanes L, Kim I. Phtalide components of celery essential oil. *J Org Chem* 1977; 42:2333-2335.
- Chevallier A. The Encyclopedia of medicinal plants. D K Publishing Inc., 95 Madonis Ave, New York. pp. 61. 1998.
- Tsi D, Tan B. The mechanism underlying the hypocholesterolaemic activity of aqueous celery extract, its butanol and aqueous fractions in genetically hipercholesterolaemic rigo rats. *Life Sci.* 2000; 66:755-767.
- Al Hindawi M, Al Deen I, Nabi M, Ismail M. Anti-inflammatory activity of some Iraqi plants using intact rats. *J Ethnopharmacol* 1989; 26:163-168.
- Momin R, Nair M. Antioxidant, cyclooxygenase and topoisomerase inhibitory compounds from *Apium graveolens* Linn. Seeds. *Phytomedicine* 2002;9: 312-318.
- Kolarovic J, Popovic M, Mikov M, Mitic R, Gvozdenovic Lj. Protective effects of celery juice in treatments with doxorubicin. *Molecules* 2009; 14:1627-1638.
- Radenkovic M, Ivetic V, Popovic M, Brankovic S, Gvozdenovic Lj. Effects of Mistletoe (*Viscum album* L., Loranthaceae) extract on arterial blood pressure in rats treated with atropine sulfate and hexocycline. *Clin Exp Hypetens* 2009;31:11-19.

10. Gilani A, Jabeen Q, Khan A. Gut modulatory, blood pressure lowering, diuretic and sedative activities of cardomamom. *J Ethnopharm* 2007; 127:392-399.
11. Brankovic S, Radenkovic M, Veljkovic S, Cekic S, Nestic M, Ciric M. Acute effect of the *Petroselinum crispum* extracts on the mean arterial blood pressure in rats. *Yugoslav Physiol Pharmacol Acta* 2002;38:33-40.
12. Anthony C. Dweck F. The internal and external use of medicinal plants. *Clinics in Dermatology* 2009;27: 148-158
13. Popov R, Ovodova V, Golovchenko S, Popov V, Popova N, Paderin A, Shashkov S, Ovodov S. (2009): Chemical composition and anti-inflammatory activity of pectic polysaccharide isolated from celery stalks. *Food Chem.* 114:610-615.
14. Popovic M, Popovic B, Kaurinovic S, Trivic N, Mimica-Dukic N, Bursac M. (2006): Effect of celery (*Apium graveolens*) extracts on some biochemical parameters of oxidative stress in mice treated with carbon tetrachloride, *Phytother. Res.* 20:531-537.
15. Tang J, Zhang Y, Hartman T G, Rosen R T, Ho C T. (1990): Free and glycosidically bound volatile compounds in fresh celery (*Apium graveolens* L.). *J. Agric. Food Chem.* 38:1937-1940.
16. Ko F, Ko T, Huang F, Teng C. Vasodilatory action mechanisms of apigenin isolated from *Apium graveolens* in rat thoracic aorta. *Biochim Biophys Acta* 1991;1115:69-74.
17. Zhang Y, Park Y, Kim T. Endothelium-dependent vasorelaxant and antiproliferative effects of apigenin. *General Pharmacol* 2002;35:341-347.
18. Duarte J, Perez-Vicaino F, Zarzuelo A, Jimenez J and Tamargo J. Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1993;239: 1-7.
19. Middleton E, Kandaswami C, Theoharides T. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implication for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacological reviews* 2000; 52:673-751..

## HYPOTENSIVE AND CARDIOINHIBITORY EFFECTS OF THE AQUEOUS AND ETHANOL EXTRACTS OF CELERY (*APIUM GRAVEOLENS*, *APIACEAE*)

*Suzana Branković, Dušanka Kitić, Mirjana Radenković, Slavimir Veljković, Milica Kostić, Bojana Miladinović and Dragana Pavlović*

In this study, we present the effects of aqueous and ethanol extracts of celery (*Apium graveolens*, *Apiaceae*) investigated on the mean blood pressure of anaesthetized rabbits and contractility of isolated atria of the rats. In our experiments, the rabbits and Wistar albino rats were used. The effects of extracts (0.5-15 mg/kg) on blood pressure were recorded directly from the carotid artery. Isolated rat atria were mounted in 10 ml tissue bath. An equilibrium period of 30 min was given before the application of the extracts (0.02-0.75mg/ml). In anesthetized rabbit, intravenous administration of aqueous extracts induced least hypotensive effects (14.35±2.94%), while the ethanol extract caused the greatest fall in the blood pressure (45.79±10.86%). Hypotensive effects of the extracts were partially blocked by atropine (0.3 mg/kg), an unselective muscarinic receptor antagonist. In isolated rat atria, both aqueous and ethanol extracts of celery exhibit a negative chronotropic and inotropic actions. Aqueous extract decreased the rate of contractions by 12.88±2.74% and amplitude by 8.73±0.89%. Ethanol extract inhibited the rate of atria contractions by 34.26±5.69% and amplitude by 25.40±3.61%. Pretreatment rat atria with atropine (1 μM) partially blocked inhibitory response of aqueous and ethanol extracts. Ethanol extract of celery significantly exhibited greater hypotensive and cardio-depressant activities compared to aqueous extract (p<0.05). These data suggest that both aqueous and ethanol extracts of celery caused the hypotensive, negative inotropic and chronotropic effects, which could partially be mediated via stimulation of muscarinic receptors. Inhibitory effect of ethanol extract was significant compared to aqueous extract of celery. *Acta Medica Medianae* 2010;49(1):13-16.

**Key words:** *celery, extract, blood pressure, isolated atria*