الجمهورية الجزائرية الديمقراطية
الشعبية

University Ferhat Abbas
Setif 1
Faculty of natural and life



جامعة فرحات عباس،
سطيف1
كليةعلوم الطبيعة والحياة

DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

N°.....

Master memory

Presented by

Azib Meriem

Dekkiche Sofia

Koussa Kenza

For the fulfillment of requirements for the diploma of

MASTER

Field**: Biology**

Specialty**: Applied Biochemistry**

Topic

Effect of *Angelica archangelica* methanol extract on gastrointestinal motility in mice

Presented publicly in **13 /06 / 2024**

JURY

President	**Bencheikh Amor**	**SLA. UFA Sétif 1**
Promotor	**Mamache walid**	**SLA. UFA Sétif 1**
Examinator	**Meziti Hicham**	**SLB. UFA Sétif 1**

2023/2024

Laboratory of Phytotherapy Applied to Chronic Diseases

Acknowledgements

First and foremost, we would like to express our gratitude to God, the Almighty, for giving us strength and patience throughout our years of study.

We extend our sincere thanks to Dr. MAMACHE Walid for proposing this research topic to us. We are grateful for your trust, support, availability, and the invaluable guidance you provided us throughout this work. Your assistance and critical insights were tremendously helpful during our research.

Next, we would like to express our deepest gratitude to the members of the jury, Dr. MEZITI Hicham and Dr. BENCHEIKH Amor, for graciously accepting to examine and evaluate our work.

We would also like to thank Prof. AMIRA Smain (Head of team Effect of Natural Products), for his permission to assess our practical part in the laboratory of Phytotherapy Applied to Chronic Diseases.

DEDICATION

بسم الله الرحمن الرحيم

و الصلاة والسلام على أشرف المرسلين أما بعد: خير ما أستفتح به قولي قول الله عزوجل في كتابه الكريم: "يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ" (سورة المجادلة: 11).الحمد لله الذي تتم بنعمته الصالحات، الحمد والشكر لله الذي وفقني لما أنا عليه اليوم وبفضله أتممت مشواري بالنجاح.والأولى بالشكر بعد الله عزوجل هما والدي الكريمين إلى روح أبي الحبيب، الذي غمرني بحبه وعطفه، وأسهم بتوجيهاته الحكيمة في رسم معالم حياتي حتى بعد وفاته، أرفع لك هذا الإهداء بقلبي المفعم بالشكر والامتنان لطالما كنت السند والداعم لي في طلب العلم. كنتَ وستظل النور الذي يضيء دربي والقدوة التي أستمد منها عزيمتي.إلى أمي الغالية، التي كانت لي الأم والأب بعد رحيل والدي. أنتِ يا من جسدتِ لي أسمى معاني التضحية والعطاء، وسهرتِ الليالي من أجل راحتي وسعادتي. كل نجاح أحققه هو بفضل دعائك المستمر وحبك الذي لا ينضب. أدامك الله تاجاً على رأسي.إلى أختي العزيزة سمية ، رفيقة دربي ووحيدة قلبي، شكراً لكِ على دعمكِ اللامتناهي وحبكِ الكبير. كنتِ دائماً العون والمساندة في كل خطوة خطوتها، وفرحتي لا تكتمل إلا بوجودكِ إلى جانبي.إلى عائلتي (عزيب وبقة)وإخوتي الأحباء(نجيب،خير ،هشام،خالد،آدم،هاني،أيهم)، كل واحد منكم كان له دورٌ عظيمٌ في تحقيق هذا النجاح. بفضل محبتكم وتشجيعكم الدائم، تمكنت من الوصول إلى هذه المرحلة. أشكركم من أعماق قلبي على كل لحظة دعم وتقدير.وفي الختام، إلى زوجي العزيز وكل عائلته، شريك حياتي ومستقبلي، أشكر الله على نعمة وجودك في حياتي. بوجودك إلى جانبي، أشعر بالأمان والثقة، وكل طموح أحققه هو بفضل دعمك ودعائك الذي لا يعرف حدوداً.وأخيراً، أتقدم بخالص الشكر والتقدير لكل من كانت له يد من قريب او من بعيد في وصولي إلى هذه المرتبة، من أساتذة (معماش وليد)ومعلمين جزاهم الله عنا كل خير وأصدقائي لطالما كان لهم دور كبير في حياتي(صوفية،كنزة،روميسة،نادية،سيرين،سارة) والكثير حفظهم الله. لكم جميعاً مني جزيل الشكر والامتنان أدامكم الله سندا لي مدا الحياة.

Azib Meriem

DEDICATION

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، والشكر موصول له على فضله وكرمه في تيسير هذا البحث حتى تمامه. في بساتين الكلمات، أترنم شكرًا إلى سيدة العطاء في عالمي الصغير، إلى نجمة تضيء لي ظلام الليالي، إلى أمي الغالية التي نسجت بيديها خيوط نجاحي، وإلى أبي العزيز الذي قدّم كل ما لديه لينطلق حلمي نحو السماء.

كما أهدي هذا النجاح إلى من كانت دليلي وقائدي نحو أولى أهدافي، إلى شقيقتي الغالية بثينة وأولادها الأحباء (لؤي، آمنة، أسماء، ولقمان)، وإلى توأمي التي كانت معي في كل المحطات، إلى أختي العزيزة وحافظة أسراري ونموذجي في النجاح نسرين، وإلى شمعة بيتنا وسندي الصغير أخي إلياس.

إلى رفاق خطواتي الأولى والأخيرة في الجامعة، إلى من كانوا خلال السنوات العجاف سحابًا ممطرًا، كنزة، مريم، رحيل ، روميسة، وطاهر، وإلى كل من ألهمني وساندني بكلمة حانية أو عمل جليل، أرسم لكم هذه الكلمات.

وبكل تواضع وتقدير، أبدي امتناني العميق وشكري الجزيل لكم، فأنتم سبب نجاحي وروح إلهامي.

الحمد لله الذي جمعني بكم، وجعل محبتكم وسندكم جزءًا من نعمته.

Dekkiche Sofia

DEDICATION

بسم الله الرحمن الرحيم

رجوتُ كريمًا قدْ وثقتُ بصنعهِ ،ما كان من يرجوُ الكريمَ يخيبُ

الحمدُ لله على التمامْ و بلوغ الختام ،ما طاب سعيٌ ولا خُتمَ جهدٌ ولا تناهىَ درب إلا بأمرهِ.لا الدرب كان وجيزًا ولا الوصول كان يسيرًا لكن من قال أنا لها نالها.

ها أنا اليوم أخص بهذا التخرج من كافحت و ناضلت و واصلت حتى وصلت نفسي .

إلى سندي و مسندي الأبدي إلى من هو للحياة حياة إلى من ينحني له الحرف حبا و امتنانا إليك أبي و عليك مني ألف سلام

إلى قوتي اللامتناهية إلى المضحية و الركيزة و الداعمة إلى من هي للحياة وجود إلى العظيمة أمي

إلى من شد عضدي و كان لي السند و الرفيق أخي بدر الدين و زوج أختي رياض

إلى بسمة الروح و بلسم الجروح أختايْ فلة و منال و زوجة أخي منال
إلى صغاري معاذ، خديجة،عبير،اروى،ريم ومكين.

إلى من جمعتني بها الصدفة فكانت في الأيام العجاف خير عون إلى أختي من رحم آخر صوفية

إلى رفيقة الدرب و صديقة الطفولة رحيل

إلى حظي من الجامعة مريم و رميسة

كُلكم بإسمه و مقامه لكم مني ألف سلام وبدءا وختاما الحمد لله شكرا وامتنان .

Koussa Kenza

Contenant

List of Figures.....

List of abbreviations .....

الملخص.....

Abstract.....

1. Introduction..... 1

2. Material and Methods 2

2.2.Preparation of methanolic extract ……..... 2

2.3. Gastric emptying and intestinal transit…… 2

3. Statistical analysis..... 3

4. Results 3

4.1. Effects of An. Arch. ME on GE……3

4.2. Effects of An. Arch. ME on IT……...5

5. Discussion..... 8

6. Conclusion 9

7. References ……10

List of Figures

Figure 1: Effects of *Angelica Archangelica* Methanolic Extract on Gastric emptying in mice……4

Figure 2: Effect of *Angelica Archangelica* Methanolic Extract in the absence/presence of atropine, L-NNA, L- Arginine, Yohimbine, or indomethacin on Intestinal Gastric Emptying……..……..5

Figure 3: Effects of *Angelica Archangelica* Methanolic Extract on Intestinal transit in mice……..……..……6

Figure 4: Effect of *Angelica Archangelica* Methanolic Extract on Intestinal transit in the presence or absence of atropine, L-NNA, L- Arginine, Yohimbine, or indomethacin…….7

List of abbreviations

AChE: Acetylcholinesterase.

ANOVA: Analysis of Variance.

An. Arch. ME: *Angelica Archangelica* Methanolic Extract.

Atr: Atropine.

BChE: Butyrylcholinesterase.

CMC: Carboxymethylcellulose.

cAMP: Cyclic adenosine monophosphate.

cGMP: Cyclic Guanosine monophosphate.

COX: Cyclooxygenase.

GE: Gastric Emptying.

IC50: Half maximal inhibitory concentration.

Ind: Indomethacin.

IP: Intraperitoneal.

IT: Intestinal Transit.

L-Arg: L-arginine.

L-NNA: Nω-Nitro-L-arginine.

NOS: Nitric Oxide Synthase.

NaOH: Sodium hydroxide.

NO: Nitric oxide.

PG: Prostaglandins(E1/E2/F/I).

SEM: Standard Error of the Mean.

TCA: Trichloroacetic Acid.

Yoh: Yohimbine.

الملخص

يدرس هذا البحث تأثير المستخلص الميثانولي لنبات حشيشة الملاك (*Angelica archangelica*) (AAME) على حركة الجهاز الهضمي عند الفئران، مع التركيز على مرور الطعام بالأمعاء (IT) والإفراغ المعدى (GE). أظهر المستخلص تأثيرًا تحفيزيًا بسيطًا على كلتا العمليتين، مما يوفر إمكانية استخدامه في حالات الإمساك أو شلل المعدة.سبب مستخلص حشيشة الملاك زيادة طفيفة في تقلصات الأمعاء، حيث تراوح متوسط الزيادة بين 61.38 ± 3.49% إلى 65.53 ± 0.38% عبر جرعات الاختبار المختلفة 200,100, 400مغ/كغ مقارنة بالمجموعة الشاهدة 55.06 CMC 1.5% ± 2.75%, P > 0.05.أدت المعالجة المسبقة بالأتروبين، وهو مثبط مستقبلات المسكارين، إلى تقليل هذا التأثير ، مما يشير إلى الدور الثانوي لمستقبلات المسكارين. ومن المثير للاهتمام أن اليوهمبين، وهو مثبط مستقبلات ألفا الأدرينالية، ادى بشكل مفاجئ الى انقاص مرور الطعام بالأمعاء (52.82 ± 4.76% مع اليوهمبين مقابل المجموعة الشاهد: (55.06 ± 2.75 %، P> 0.05). الجدير بالذكر أن تأثير المستخلص على مرور الطعام بالأمعاء يتأثر بشكل كبير بأي من ال L-NNA (مثبط أكسيد النيتريك synthase) أو الإندوميثاسين (مسار COX) مع او في غياب المستخلص الى انقاص التقلص المعوي مما يوحي الى تدخلCOX وNOS في الية عمل المستخلص . بنفس طريقة تأثيره على مرور الطعام بالأمعاء، فإن مستخلص حشيشة الملاك يسبب زيادة طفيفة في إفراغ المعدة، حيث أظهرت الفئران المعالجة متوسطًا يتراوح بين 80.24 ± 1.97% إلى 84.68 ± 2.40% بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة 77.14 ± 1.80 %، P> 0.05. أدى المعالجة المسبقة إما باليوهمبين أو الأتروبين إلى تقليل إفراغ المعدة الناجم عن المستخلص بشكل ملحوظ. من المثير للاهتمام أن كل من ال L- أرجينين و L-NAA، اللذان يعملان على تنظيم إنتاج أكسيد النيتريك، تسببا في انخفاض في إفراغ المعدة 38.09 ± 4.99% و 34.03 ± 9.038% على التوالي مشابهة لتأثيراتها وحدها، مما يشير إلى أن المستخلص قد يؤثر بشكل كبير على هذا المسار. كما أن الإندوميثاسين، وهو مثبط إنزيم COX، يقلل أيضًا من إفراغ المعدة 44.25 ± 3.92%، مع تأثير معزز قليلاً عند دمجه مع المستخلص 43.11 ± 3.91٪. يسلط هذا البحث الضوء على التأثير المحتمل ثنائي الطور لمستخلص حشيشة الملاك على حركة الجهاز الهضمي. إن التأثير التحفيزي البسيط للمستخلص على كل من مرور الطعام بالأمعاء وإفراغ المعدة إلى جانب دور مسار النتريك اوكساید و البروستاغلوندينات ، يجعل من الضروري إجراء المزيد من التحقيقات حول إمكانياته العلاجية واضطرابات الجهاز الهضمي.

كلمات مفتاحية: حشيشة الملاك، المستخلص الميثانولي، الافراغ المعدي، التقلص المعوي، الية العمل.

Abstract

This study investigated the influence of a methanol extract of *Angelica archangelica* (AAME) on gastrointestinal motility in mice, focusing on intestinal transit (IT) and gastric emptying (GE). The extract exhibited a modest stimulatory effect on both processes, offering potential for its use in conditions characterized by constipation or gastroparesis .AA ME induced a small increase in intestinal contraction, with a mean increase ranging from 61.38 ± 3.49% to 65.53 ± 0.38% across tested doses 100,200,400mg/kg Compared with the control group CMC 1.5% showed 55.06 ± 2.75%, with $P > 0.05$. Pre-treatment with atropine, a muscarinic receptor antagonist, partially reduced this effect, suggesting muscarinic receptors are not involved. Interestingly, Yohimbine, an alpha-adrenergic receptor antagonist, surprisingly potentiated the extract's inhibitory effect on IT 52.82 ± 4.76% with yohimbine vs control: 55.06 ± 2.75%, $P > 0.05$. Notably, the extract's effect on IT was influenced by either L-NNA (nitric oxide synthase inhibitor) or indomethacin (COX pathway) suggesting the involvement of NOS and COX in the mechanism of working of the extract. In the same way of effect on IT, A AME caused a slight increase in GE, with treated mice exhibiting a mean range of 80.24 ± 1.98% to 84.68 ± 2.40% compared to the control group 77.14 ± 1.79%, $P>0.05$. Pre-treatment with either Yohimbine or Atropine significantly reduced GE induced by the extract. L-Arginine and L-NNA, regulators of nitric oxide production, led to decreases in GE 38.09 ± 4.99% and 34.03 ± 9.04% respectively mirroring their individual effects, indicating the extract's potential impact on this pathway. Indomethacin, a COX inhibitor, also reduced GE 44.25 ± 3.92%, with a slightly enhanced effect when combined with the extract 43.11 ± 3.91%). This study highlights the potential biphasic effect of AAME on gastrointestinal motility. The extract's mild stimulatory effect on both IT (mean increase of 61.38%-65.53%) and GE (mean increase of 80.24%-84.68%), coupled with the involvement of muscarinic and alpha-adrenergic receptors, warrants further investigation into its therapeutic potential for gastrointestinal disorders.

Keyword: *Angelica archangelica*, Methanol extract, Gastric emptying, Intestinal Transit, Mechanism of action,