

اثرات درمانی عصاره هیدروالکلی گیاه چاپل اوتی در خرگوش‌های مبتلابه هایپرکلسترولمیسید میثم ابطحی فروشانی^{۱*}، وحید محمدی^۲، علی اصغر تهرانی^۳، هادی اسمعیلی گورچین قلعه^۴، بهمن منصوری مطلق^۱

- ۱- گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
 ۲- گروه بیماری‌های درونی و کلینیکال پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
 ۳- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
 ۴- مرکز تحقیقات ویروس‌شناسی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۳/۱۳

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: هدف این مطالعه بررسی اثرات ضد آترواسکلروزی عصاره هیدروالکلی گیاه چاپل اوتی در خرگوش‌های هایپرکلسترومیک بود. **مواد و روش‌ها:** گروه رژیم معمول شامل ۵ خرگوش سالم بود که به مدت ۷۵ روز با رژیم غذایی استاندارد تغذیه شدند. گروه رژیم پر کلسترول شامل ۲۰ خرگوش بود که به مدت ۷۵ روز با رژیم غذایی پرکلسترول (۱٪ وزن غذا) تغذیه شدند. این خرگوش‌ها ۴۵ روز پس از شروع به ۴ گروه برابر شامل گروه‌های مبتلا (رژیم پرکلسترول) و تحت درمان روزانه با عصاره هیدروالکلی چاپل اوتی به ترتیب به میزان ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg تقسیم شدند. **نتایج:** در روز ۴۵ و ۷۵ روز پس از شروع به‌غیراز قند خون شاخص‌های تری‌گلیسیرید، کلسترول تام، HDL و LDL، شاخص آتروژنیک (نسبت LDL به HDL)، CRP، فیبرینوژن، سطح سرمی نیتریک اکساید و مالون دی‌آلدهید در گروه با رژیم پرکلسترول و بدون درمان نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌داری نشان داد. مصرف خوراکی عصاره چاپل اوتی به مدت ۳۰ روز پس از استقرار هایپرکلسترولمی در همه دوزها، موجب کاهش معنی‌دار کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL و سطح مالون دی‌آلدهید شد. دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg عصاره، همچنین موجب کاهش شاخص آتروژنیک، CRP، فیبرینوژن و سطح مالون دی‌آلدهید، هم‌زمان با افزایش سطح HDL، نسبت به خرگوش‌های مبتلا شد. سطح سرمی نیتریک اکساید تنها در دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از عصاره، کاهش معنی‌داری را نشان داد. **نتیجه‌گیری:** عصاره هیدروالکلی چاپل اوتی در کاهش اثرات هایپرکلسترولمی در مدل حیوانی اثرات خوبی را نشان داد.

کلمات کلیدی: چاپل اوتی، آترواسکلروزیس، هایپرلیپیدمی، خرگوش**مقدمه**

در حال توسعه رخ می‌دهد (۱ و ۲). یک مکانیسم مؤثر و شناخته‌شده در ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی، تشکیل پلاک آترومی (Atheroma plaque) یا آترواسکلروتیک (Atherosclerotic plaque) در عروق است (۳). ضایعه آترومی از یک کلاهیک فیبروز سطحی تشکیل می‌شود که حاوی سلول‌های عضلات صاف، گلبول‌های سفید و ماکروفاژها است. پلاک آترومی دارای یک هسته مرکزی نکروتیک است که از سلول‌های مرده، کلسترول، ماکروفاژهای کف‌آلود و پروتئین‌های پلازما تشکیل می‌شود (۲). بر اساس دانسته‌های کنونی بیماری آترواسکلروز یک بیماری التهابی در نظر گرفته می‌شود (۴). عوامل مختلفی

در طی دهه‌های گذشته تغییر روند زندگی مردم به سمت کم‌تحرکی، مصرف غذاهای آماده و پرچرب و همچنین مصرف دخانیات موجب افزایش بروز بیماری‌های قلبی-عروقی شده است (۱). به‌طوری‌که امروزه بیماری‌های مرتبط با موارد فوق، از جمله مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر به حساب می‌آیند. متأسفانه بر اساس گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی ۸۲ درصد موارد مرگ‌ومیر ناشی از حوادث قلبی و عروقی در کشورهای کم توسعه یا

*نویسنده مسئول: سید میثم ابطحی فروشان، گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
 Email: sm.abtahi@urmia.ac.ir
 https://orcid.org/0000-0003-2579-6618



نگرفته است. بنابراین در این مطالعه بر آن شدیم که به ارزیابی اثرات عصاره هیدروالکلی گیاه به صورت درمانی در خرگوش‌های تحت جیره غذایی پرکلسترول بپردازیم.

مواد و روش‌ها

جامعه مورد مطالعه و گروه‌بندی

این مطالعه از نوع مداخله‌ای-تجربی بود. جامعه مورد مطالعه، شامل ۲۵ سر خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزیلندی با وزن متوسط ۱/۷ تا ۲ کیلوگرم است که از مؤسسه رازی کرج خریداری و به خانه حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه انتقال یافتند. به منظور تطابق با محیط، خرگوش‌ها به مدت دو هفته تحت رژیم پایه و شرایط استاندارد از لحاظ نور (۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی)، رطوبت نسبی ۵۵ درصد و درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. خرگوش‌ها در این مدت با رژیم استاندارد Fosskorn Super تهیه شده از انستیتو پاستور تغذیه شدند. هر کیلوگرم از این رژیم شامل ۱۴۰ گرم پروتئین، ۱۵۰ گرم فیبر و ۳۰ گرم آب است. کلیه مراحل انجام تحقیق مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه ارومیه (با کد اخلاق ۲۷.۸.۹۲ م.پ.) قرار گرفت.

پس از طی این مدت خرگوش‌های خریداری شده در ابتدا در گروه‌های زیر به صورت تصادفی تقسیم شدند:

گروه رژیم معمول: شامل پنج سر خرگوش سالم بود که به مدت ۷۵ روز با رژیم غذایی استاندارد تغذیه شدند. گروه رژیم پر کلسترول: شامل ۲۰ سر خرگوش بود که به مدت ۷۵ روز با رژیم غذایی پرکلسترول (کلسترول ۱٪ وزن غذا) تغذیه شدند.

به منظور اثبات بروز روند آترواسکلروز در روز ۴۵ پس از آغاز بیماری از کلیه حیوانات به ترتیبی که در زیر خواهد آمد، خون‌گیری شده و پروفایل بیوشیمیایی خون ارزیابی شد. در ادامه خرگوش‌های رژیم پرکلسترول در چهار گروه مساوی و به صورت تصادفی به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه مبتلا: شامل ۵ سر خرگوش بود که به مدت ۳۰ روز دیگر با رژیم غذایی پرکلسترول (کلسترول ۱٪ وزن غذا) تغذیه شدند. این دسته از خرگوش‌ها هم‌زمان به مدت ۳۰ روز بافر نرمال سالیان را در حجم برابر با گروه‌های تیمار دریافت کردند.

گروه‌های تیمار ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰: هر کدام شامل پنج سر خرگوش بودند که مشابه گروه قبل به مدت ۳۰ روز دیگر با رژیم

بر شروع و پیشرفت التهاب اثر می‌گذارند که از آن جمله می‌توان از رادیکال‌های آزاد، پرفشاری خون، دیابت قندی، تغییرات ژنتیکی، هایپرکلسترولمی و حتی برخی از میکروارگانیزم‌ها از قبیل هرپس ویروس‌ها و کلامیدیاها را نام برد (۲ و ۵). بنابراین ترکیباتی که بتواند بر هر یک از موارد فوق مؤثر واقع شود، ممکن است که به عنوان یک عامل درمانی سودمند در روند آترواسکلروز مطرح گردد.

داروهای گیاهی طی قرون متمادی تنها منبع قابل دسترس جهت درمان دردها و آلام بوده‌اند. در عصر حاضر با وجود پیشرفت و توسعه چشمگیر کاربرد داروهای سنتزی، هنوز گیاهان دارویی و اشکال دارویی حاصل از آن‌ها در مقیاس وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرند، به طوری که در برخی کشورها از اجزاء لاینفک سیستم دارودرمانی محسوب می‌شوند و بازار تجارت آن‌ها نیز در مقایسه با سایر داروهای شیمیایی رونق افزون‌تری دارد (۶). بسیاری بر این باورند که محصولات طبیعی کاملاً سالم و بی‌ضرر هستند، هرچند که چنین تصویری درست نیست (۷). طب سنتی به سیستم‌های بهداشت و سلامت بسیاری از کشورهای جهان از جمله چین، مکزیک، نیجریه و تایلند وارد شده است. علاوه بر کشورهای جهان سوم در کشورهای غربی و به خصوص اروپا نیز گرایش و تقاضا برای طب سنتی با وجود در دسترس بودن علم پزشکی نوین، در حال افزایش است (۸). با همه این تفاسیر استفاده از گیاهان دارویی نیازمند انجام بررسی‌های گسترده و کارآزمایی‌های آزمایشگاهی و بالینی است (۷).

از زمان‌های دور گیاه چایل اوتی (مرغ ویا چایر) (*Cynodon dactylon*) در برخی از مناطق ایران از جمله در آذربایجان به عنوان یک گیاه دارویی شناخته شده و در طب سنتی این منطقه، ریشه و ریزوم آن برای درمان بیماری‌هایی نظیر تهوع، استفراغ، فشارخون بالا و ناراحتی‌های گوارشی استفاده می‌شود. همچنین گیاه نامبرده در باورهای سنتی مردم منطقه آذربایجان به عنوان داروی ضد چربی خون نیز کاربرد دارد (۹). از جمله ترکیبات عصاره این گیاه می‌توان به بتا کاروتن، بتا سیسترول (β -sitosterols)، ویتامین C، اسیدپالمیتیک، فلاونوئیدها، ساپونین‌ها، تری ترپنوئیدها (triterpenoid)، آلکالوئیدها، فورفورال، گلوکز، فروکتوز و سلنیوم اشاره نمود (۱۰). با وجودی که اثرات متعددی از قبیل اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی به این گیاه نسبت داده شده است (۱۱)، ولی تاکنون تحقیق جامعی در مورد اثرات احتمالی ضد آترواسکلروتیک این گیاه صورت

اکساید سرم به شیوه گریس و با کیت ساخت شرکت زیست سیب فن، ایران اندازه‌گیری شد (۱۳).

آنالیز آماری:

جهت مقایسه داده‌ها از آزمون واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون توکی استفاده شد. $p < 0/05$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

ارزیابی‌های انجام‌شده در روز ۴۵ و ۷۵ پس از آغاز مطالعه مشخص نمود که شاخص‌های مرتبط با پروفایل چربی (شامل تری‌گلیسیرید، کلسترول تام، LDL و شاخص آتروژنیک-جدول ۱) هم‌زمان با شاخص‌های التهابی (شامل سوح CRP و فیبرینوژن، نیتریک اکساید سرمی و مالون دی‌آلدئید-جدول ۲) در گروه دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول افزایش معنی‌داری یافت. باین‌حال سطح HDL در گروه دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دارای رژیم عادی یافت (جدول ۱). قند خون ناشتا در بین دو گروه تغییر معنی‌داری نیافت (جدول ۱)؛ بنابراین در این شرایط خرگوش-های دریافت رژیم پرکلسترول در روز ۴۵ پروفایل بیوشیمیایی و التهابی هایپرکلسترولمی را نشان دادند.

غذایی پرکلسترول تغذیه شدند. این دسته از خرگوش‌ها هم‌زمان به مدت ۳۰ روز، تحت تیمار خوراکی با عصاره هیدروالکلی چایل اوتی به ترتیب به میزان ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت خوراکی قرار گرفتند.

تهیه عصاره گیاهی:

بعد از تهیه گیاه چایل اوتی، جنس و گونه آن توسط کارشناس تعیین گردید. سپس به‌وسیله دستگاه خردکننده، کل گیاه به‌صورت پودر درآورده شد. عصاره هیدروالکلی (حلال آب و اتانول به نسبت حجمی ۵۰ به ۵۰) بر اساس شیوه‌ای مشابه با نجفی و همکاران تهیه شد (۱۲).

آزمایش‌های بیوشیمیایی:

قبل از شروع مطالعه، روز ۴۵ و پس از پایان آن جانوران به مدت ۱۲ ساعت در حالت ناشتا قرار داده شدند. سپس نمونه خون از رگ میانی گوش جهت بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی گرفته شد. قند خون، کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، LDL-کلسترول و HDL-کلسترول با استفاده از کیت‌های آنزیمی زیست‌شیمی، ایران اندازه‌گیری شد. نسبت LDL به HDL به‌عنوان شاخص آتروژنیک گزارش شد. فیبرینوژن و سطح CRP با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون، ایران و سطح مالون دی‌آلدئید به شیوه Satoh اندازه‌گیری شد (۱۱). سطح نیتریک

جدول ۱- ارزیابی تغییرات پروفایل چربی در خرگوش‌های مورد مطالعه

شاخص آتروژنیک	LDL(mg/dL)	HDL(mg/dL)	کلسترول تام (mg/dL)	تری‌گلیسیرید (mg/dL)	قند خون ناشتا (mg/dL)	
$0/181 \pm 0/119^a$	$52/39 \pm 6/59^a$	$73/20 \pm 3/06^a$	$143/87 \pm 11/65^a$	$187/02 \pm 9/78^a$	$139/57 \pm 1/51^a$	سالم
$10/16 \pm 0/62^b$	$399/5 \pm 36/41^b$	$25/72 \pm 0/72^b$	$802/61 \pm 14/35^a$	$751/72 \pm 11/34^b$	$140/41 \pm 1/53^a$	مبتلا-روز ۴۵
$20/21 \pm 1/02^c$	$497/5 \pm 66/68^c$	$25/36 \pm 0/8^c$	$989/61 \pm 16/25^c$	$904/90 \pm 18/52^c$	$141/44 \pm 1/42^a$	مبتلا-روز ۷۵
$16/06 \pm 0/74^d$	$452/31 \pm 36/37^d$	$31/22 \pm 4/06^d$	$629/31 \pm 11^d$	$338/42 \pm 24/72^d$	$141/66 \pm 2/16^a$	مبتلا-عصاره (100 mg/kg)
$8/19 \pm 0/52^e$	$254/88 \pm 16/86^b$	$25/88 \pm 1/47^b$	$510/61 \pm 14/95^e$	$303 \pm 19/24^b$	$142/66 \pm 2/08^a$	مبتلا-عصاره (200 mg/kg)
$6/10 \pm 0/51^f$	$224/88 \pm 15/49^c$	$45/34 \pm 1/94^e$	$323/65 \pm 6/58^f$	$201 \pm 19/24^b$	$143/5 \pm 1/72^a$	مبتلا-عصاره (400 mg/kg)

حروف غیر همسان نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $p < 0/05$ است.



روز در سطح پایین‌تری قرار گرفت (جدول ۱ و جدول ۲). سطوح HDL، CRP، LDL، فیبرینوژن و مالون دی آلدئید از نظر آماری به حد مشابه با گروه دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵ روز رسید (جدول ۱ و جدول ۲). باین حال این میزان از عصاره در سطح سرمی نیتریک اکساید تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد (جدول ۲).

بر اساس نتایج به نظر می‌رسد که مصرف خوراکی عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۳۰ روز پس از استقرار هاپیرکلسترولمی در خرگوش‌ها، موجب کاهش معنی‌دار کلسترول و تری‌گلیسیرید و سطح مالون دی آلدئید نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۷۵ روز شد، به طوری که کلیه این شاخص‌ها به طور

جدول ۲- ارزیابی تغییرات فاکتورهای التهابی در خرگوش‌های مورد مطالعه

مالون دی آلدئید ($\mu\text{mol/L}$)	نیتریک اکساید (μM)	فیبرینوژن (mg/dL)	CRP (mg/dL)	
۱/۲۳±۰/۴۲ ^a	۶۱/۰۶±۳/۱۷ ^a	۱۵۵/۸۱±۵/۶۶ ^a	۱/۳۶±۰/۲۵ ^{۱a}	سالم
۱/۹۳±۰/۶۱ ^b	۹۱/۷۴±۲/۲۱ ^b	۲۲۰/۳۹±۱۲/۳۳ ^b	۲/۱±۰/۳ ^b	مبتلا-روز ۴۵
۲/۴۳±۰/۲۵ ^c	۱۲۷/۷۴±۵/۵۱ ^c	۲۸۱/۰۷±۱۷/۵۳ ^c	۲/۶±۰/۳ ^c	مبتلا-روز ۷۵
۱/۵۳±۰/۱۵ ^d	۱۲۳/۵±۵/۰۱ ^c	۲۶۹/۰±۱۴/۵۲ ^d	۲/۳±۰/۳ ^d	مبتلا-عصاره (۱۰۰ mg/kg)
۱/۸۳±۰/۱۱ ^b	۱۱۹/۳۳±۲/۵۱ ^c	۲۲۹/۶۶±۹/۰۷ ^b	۱/۹۶±۰/۱۵ ^{۲b}	مبتلا-عصاره (۲۰۰ mg/kg)
۱/۳۶±۰/۱۱ ^a	۹۸/۱±۲/۶۴ ^d	۲۰۴/۶۶±۱۹/۴۲ ^e	۱/۷۶±۰/۱۶ ^{۲e}	مبتلا-عصاره (۴۰۰ mg/kg)

حروف غیر همسان نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $p < 0.05$ است.

مصرف خوراکی عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۳۰ روز پس از استقرار هاپیرکلسترولمی در کنار ایجاد تغییرات مشابه با گروه دریافت‌کننده عصاره به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم توانست که سطح سرمی نیتریک اکساید را به طور معنی‌داری نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پر کلسترول به مدت ۷۵ روز را کاهش دهد (جدول ۲). کلیه شاخص‌ها به‌غیر از نیتریک اکساید بهبود بهتری را نسبت به خرگوش‌هایی که ۴۵ روز رژیم پرکلسترول را دریافت نموده بودند نشان دادند. باین حال سطح نیتریک اکساید در این رژیم همچنان نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پر کلسترول به مدت ۴۵ روز بالاتر بود (جدول ۲).

در مقایسه بین گروه‌های درمانی، درمان با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌طور معنی‌داری موجب بهبود بهتری نسبت به دو گروه درمانی دیگر شد. کاهش سطح تری‌گلیسیرید و مالون دی آلدئید در گروه درمان شده با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم

معنی‌داری از سطوح این فاکتورها در مورد خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵ روز، نیز در سطح پایین‌تری قرار گرفت (جدول ۱ و جدول ۲). سطوح شاخص آتروژنیک، CRP و فیبرینوژن با وجود کاهش معنی‌دار نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۷۵ روز، همچنان سطح بالاتری را نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵ روز را نشان داد (جدول ۱ و جدول ۲).

مصرف خوراکی عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار کلسترول و تری‌گلیسیرید، LDL، شاخص آتروژنیک، CRP، فیبرینوژن و سطح مالون دی آلدئید، هم‌زمان با افزایش سطح HDL، نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت به مدت ۷۵ روز شد، به طوری که شاخص‌های کلسترول و تری‌گلیسیرید و شاخص آتروژنیک به‌طور معنی‌داری از سطوح این فاکتورها در مورد خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵

به حدی بود که با خرگوش‌های سالم تغییر معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱ و جدول ۲).

بحث

بر اساس نتایج این تحقیق به نظر می‌رسد هم‌راستا با باورهای سنتی برخی از مردمان آذربایجان غربی مصرف عصاره هیدروالکلی گیاه به‌طور مفیدی بر روی پروفایل چربی خون و شاخص‌های التهابی در حیوانات هایپرکلسترومیک مؤثر است. با توجه به افزایش سطح کلسترول، تری‌گلیسیرید و شاخص آتروژنیک به نظر می‌رسد که مصرف رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵ روز به‌خوبی موجب ایجاد شرایط هایپرکلسترولمی در خرگوش‌ها شده است. به‌طور مشابه در مطالعات گذشته نیز نتایج مشابهی در صورت استفاده از رژیم پرکلسترول (۱ درصد) گزارش شده است (۱۴-۱۵). همچنین در مطالعات گذشته ایجاد پلاک‌های آترومیک در خرگوش‌های تحت رژیم پرکلسترول ۱ درصد پس از ۷۵ روز تأکید شده است (۱۴-۱۵). در شرایط واقعی به غیر برخی از موارد هایپرکلسترولمی فامیلی، بیماری در افراد پس از ایجاد و استقرار هایپرکلسترولمی تشخیص داده می‌شود. نتایج این تحقیق نیز به‌خوبی نشان داد که عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در همه دوزها در کاهش سطوح کلسترول، تری‌گلیسیرید و همچنین شاخص آتروژنیک موفق عمل می‌کند. کاملاً مشخص است که هایپرکلسترولمی مقدمه و پیش‌زمینه لازم جهت آترواسکلروز را فراهم می‌دارد. بر اساس مرور مطالب علمی به نظر نمی‌رسد که اطلاعات چندانی در مورد اثرات ضد هایپرکلسترولمی یا آترواسکلروزی گیاه چایل اوتی در دسترس باشد. باین‌حال نتایج برخی از مطالعات صورت گرفته حاکی از آن است که گیاه چایل اوتی در حیوانات دیابتی شده با دوز بالای استرپتوزوسین، در کنار کاهش سطح قند خون منجر به بهبود افزایش کلسترول ناشی از دیابتی شدن نیز شده است (۱۶). به‌طور مثال نشان داده شده است که مصرف خوراکی عصاره چایل اوتی منجر به کاهش معنی‌دار سطح کلسترول تام سرم، LDL، TG و افزایش معنی‌دار HDL در موش‌های دیابتی شده با دوز بالای STZ و موش‌های مبتلا به دیابت خودایمن می‌شود (۱۶).

با توجه به ماهیت التهابی آترواسکلروز، ممکن است که استفاده از داروهای ضدالتهاب از قبیل پیروکسیکام، کتوبروفن و دیکلوفناک در پیشگیری و یا تخفیف عوارض آترواسکلروز مفید باشد. البته عوارض جانبی فراوان این ترکیبات مانع استفاده

گسترده از آن‌ها در درمان آترواسکلروز است (۱۸-۱۷). در همین راستا، امروزه توجه زیادی به استفاده از گیاهان دارویی با خواص ضدالتهابی و کاهنده چربی خون شده است. اثرات ضدالتهابی گیاه چایل اوتی به‌خوبی شناخته‌شده است. به‌طور سنتی در هند از این گیاه برای درمان بیماری‌های مزمن التهابی استفاده می‌شود (۱۹). واکنش‌های التهابی و پاسخ‌های ایمنی به نحو قابل‌توجهی درهم‌تنیده شده‌اند (۲۰). هایپرکلسترولمی موجب فعال شدن موضعی سلول‌های اندوتلیوم در شریان‌های بزرگ و متوسط گشته و احتباس LDL، در لایه داخلی رگ‌ها، عامل اصلی در شروع روند تشکیل آتروم و فراخوانی سلول‌های ایمنی از قبیل لنفوسیت‌های T و مونوسیت‌ها به این لایه باشد. واکنش گیرنده‌های رفتگر موجود در سطح سلول‌های ماکروفاژ و لیوپروتئین‌ها منجر به ترشح سایتوکاین پیش‌التهابی می‌شود (۲۱-۲۲). به‌طور جالب‌توجهی در مطالعات پیشین خاصیت تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی توسط فراکنش‌های مختلف عصاره چایل اوتی بر روی موش‌های سفید گزارش شده است. عصاره چایل اوتی موجب افزایش تولید آنتی‌بادی و پاسخ‌های ایمنی هومورال و به‌تبع آن کاهش پاسخ‌های ایمنی سلولی و لنفوسیت‌های T می‌گردد (۲۳). در مطالعات گذشته به نقش لنفوسیت‌های T در ایجاد و گسترش ضایعات بیماری آترواسکلروز اشاره شده است (۲۱-۲۲). بنابراین لاقط قسمتی از آثار مفید عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در زمینه کاهش تری‌گلیسیرید، کلسترول، فاکتور آتروژنیک که در این مطالعه مشاهده شد، ممکن است که به دلیل تعدیل واکنش‌های ایمنی درگیر در روند هایپرکلسترولمی و آترواسکلروز باشد. نکته جالب آنکه کاهش سطح تری‌گلیسیرید در گروه درمان شده با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به حدی بود که با خرگوش‌های سالم تغییر معنی‌داری نشان نداد.

پروتئین واکنش‌دهنده (CRP) موجود در خون یک نشانگر پاسخ‌التهابی (ایمنی) است. اندازه‌گیری سطح سرمی CRP اغلب برای تعیین پروسه‌های التهابی و عفونی به کار می‌رود (۲۴). با توجه به ماهیت التهابی بیماری آترواسکلروز، سطح CRP ممکن است در زمان شروع تشکیل پلاک‌های آترواسکلروزی در سرخرگ‌ها افزایش یابد. میزان زیاد CRP، به‌اندازه میزان زیاد LDL در پیش‌بینی خطر حمله قلبی قابل‌اعتماد است (۲۱) و (۲۴). حتی در برخی از تحقیقات نشان داده شده است که در برخی افراد، سطوح بالای CRP (مستقل از کلسترول بالا) عامل



دی آلدheid به دنبال مصرف عصاره هیدروالکلی چایل اوتی است، به طوری که در گروه دریافت کننده عصاره در دوز ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم سطح مالون دی آلدheid به سطح مشابه با خرگوش های با رژیم طبیعی رسید. به نحو جالب توجهی در مطالعه ابطحی در سال ۱۳۹۵ نشان داده شده است که عصاره هیدروالکلی چایل اوتی موجب مهار تولید رادیکال های آزاد اکسیژن توسط ماکروفاژهای صفاقی در موش می شود (۲۳).

تولید پایه و مداوم نیتریک اکساید توسط سلول های اندوتلیال از جمله عوامل مؤثر در حفظ تمامیت عروقی و برقراری مناسب جریان خون در آن است (۳۰). تولید نیتریک اکساید در سلول های اندوتلیال بر عهده ایزوآنزیم eNOS است. به خوبی مشخص شده است که با پیشرفت آترواسکلروز، به دلیل اختلال در عملکرد سلول های اندوتلیال، تولید نیتریک اکساید به واسطه eNOS کاهش می یابد و در عوض تولید نیتریک اکساید در شرایط التهابی از طریق ایزوآنزیم iNOS به نحو قابل توجهی افزایش می یابد (۲۱ و ۳۱). تولید لجام گسیخته نیتریک اکساید در این شرایط موجب آسیب نیتراتیو و گسترش التهاب و آترواسکلروز می شود (۲۱ و ۳۰ و ۳۱). بر اساس نتایج ما نیز افزایش سطح خونی نیتریک اکساید در سرم خرگوش های هایپرکلسترولمیک کاملاً مشخص بود. درمان با عصاره هیدروالکلی چایل اوتی پس از استقرار بیماری در دوز ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم موجب کاهش معنی دار سطح نیتریک اکساید سرمی شد. مطالعات گذشته به خوبی نشان داده است که ترکیباتی از قبیل آنتوسیانین و ویتامین C قادر به کاهش فعالیت iNOS و در عوض افزایش فعالیت eNOS است (۳۲). به نحو جالب توجهی حضور مقادیر بالای ویتامین C و آنتوسیانین در مطالعات قبلی به خوبی نشان داده شده است (۳۳).

نتیجه گیری

به عنوان یک جمع بندی کلی این یافته ها نشان داد که عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در کاهش پروفایل بیوشیمیایی هایپرکلسترولمی در مدل حیوانی اثرات بسیار خوبی را نشان می دهد. در کل مطالعه و در هیچ کدام از گروه ها، قند خون ناشتا تغییر معنی داری را نشان نداد. با همه این تفاسیر این مطالعه تنها یک مطالعه مقدماتی بوده و لازم است که مطالعات بیشتری صورت گیرد.

خطر قابل توجهی برای بروز حملات قلبی است (۲۴). همانند CRP، افزایش سطح فیبرینوژن نیز یکی از نشانگرهای افزایش پاسخ التهابی در بدن است. بین مقدار این گلیکوپروتئین و میزان بروز بیماری های قلبی - عروقی نیز ارتباط معنی داری موجود است (۲۵). همان طور که انتظار می رفت در این مطالعه رژیم غذایی پرکلسترول موجب افزایش این دو فاکتور شد. تیمار با عصاره چایل اوتی در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم به طور موفقیت آمیزی در بازگردانی سطح CRP به مقادیر مناسب تر موفق بوده است. البته کاهش سطح فیبرینوژن تنها در دوز بالای عصاره رخ داد. بر اساس مطالعه ای جالبی که اخیراً انجام شده است، به نظر می رسد با وجودی که سطح هر دو شاخص CRP و فیبرینوژن به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده آترواسکلروز مطرح هستند، ولی ارتباط مستقیمی بین تغییر سطح این دو فاکتور نسبت به هم وجود ندارد (۲۶).

افزایش غلظت کلسترول و تری گلیسیرید و کاهش غلظت HDL از طریق تأثیر بر متابولیسم اسید آراشیدونیک و تحریک مونوسیت/ماکروفاژها سبب افزایش تولید رادیکال های آزاد و استرس اکسیداتیو می شود که تشدید آترواسکلروز و آسیب عروقی را به همراه دارد (۱۲ و ۲۷). افزایش سطح رادیکال های آزاد اکسیژن از طریق اکسیداسیون LDL موجبات راه انداختن واکنش های التهابی و ایمنی و تشدید بیماری می شوند (۱۸ و ۲۱، ۲۲ و ۲۷). بنابراین استفاده از ترکیبات آنتی اکسیدانی در جلوگیری از ایجاد و پیشرفت بیماری منطقی به نظر می رسد (۲۷). از آنجایی که مطالعات فیتوشیمیایی، نشان دادند گیاه *Cynodon dactylon* غنی از ترکیبات آنتی اکسیدانی فلاونوئیدهاست (۱۱) احتمالاً بخش مهمی از اثرات درمانی این گیاه که در این مطالعه مشاهده شد، مربوط به این بخش است. آنزیم های آنتی اکسیدانی درون زما مانند کاتالاز باعث سمیت زدایی رادیکال های آزاد آسیب رسان هستند. کاهش فعالیت این آنزیم در موش های دیابتی مبتلا به هایپرلیپیدمی مشاهده شده است (۲۸). مطالعات چندی نشان داده اند که استفاده از مواد حاوی آنتی اکسیدان های پلی فنولی که در گیاهانی از جمله چایل اوتی به وفور حضور دارند موجب افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی از جمله کاتالاز می شود (۲۹). در مطالعه ما نیز افزایش سطح مالون دی آلدheid در خرگوش های تحت رژیم پرچربی نیز حاکی از بروز فشار اکسیداتیو به دنبال هایپرکلسترولمی است. در اینجا نتایج حاکی بهبود سطح مالون



تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح پژوهشی معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه (کد طرح: ۱۱/۱۰۹، کد اخلاق: ۳/۲۵۶/پد) بوده است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی را اعلام نکرده اند.

References

- Cheng S, Shah SH, Corwin EJ, Fiehn O, Fitzgerald RL, Gerszten RE, et al. Potential Impact and Study Considerations of Metabolomics in Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2017;10(2).
- Cimmino G, Conte S, Morello A, D'Elia S, Marchese V, Golino P. The complex puzzle underlying the pathophysiology of acute coronary syndromes: from molecular basis to clinical manifestations. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2012;10(12):1533-43.
- Biglu MH, Ghavami M, Biglu S. Cardiovascular diseases in the mirror of science. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2016;8(4):158-63.
- Krychtiuk KA, Kastl SP, Speidl WS, Wojta J. Inflammation and coagulation in atherosclerosis. *Hamostaseologie*. 2013;33(4):269-82.
- Leitinger N, Schulman IG. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(6):1120-6.
- Namdari M, Eatemadi A, Soleimaninejad M, Hammed AT. A brief review on the application of nanoparticle enclosed herbal medicine for the treatment of infective endocarditis. *Biomedicine and pharmacotherapy*. 2017;87(1):321-31.
- Abtahi Froushani SM, Zarei L, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Mansori Motlagh M. Estragole and methyl-eugenol-free extract of *Artemisia dracunculoides* possesses immunomodulatory effects. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2016 S;6(5):526-534.
- Leonti M, Verpoorte R. Traditional Mediterranean and European herbal medicines. *Journal of ethnopharmacology*. 2017; 1(1): 199:161-7.
- Miraldi E, Ferri S, Mostaghimi V. Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *Journal of ethnopharmacology*. 2001;75(2-3):77-87.
- SANTHI R, KALAISELVI K, S. A. Anti-lipid peroxidative activities of *Cynodon dactylon* and *Moringa oleifera* against ELA-induced mice. *Pharmacology online*. 2009;3 (1):544-9.
- Golshan A, Hayatdavoudi P, Hadjzadeh MA-R, Khajavi Rad A, Mohamadian Roshan N, Abbasnezhad A, et al. Kidney stone formation and antioxidant effects of *Cynodon dactylon* decoction in male Wistar rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2017;7(2):180-90.
- Najafi M, Nazemiyeh H, Garjani A, Gharakhani A, Ghavami H. Effects of hydroalcoholic extract of *Cynodon dactylon* (L.) pers. on ischemia/reperfusion-induced arrhythmias. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;16(4):233-38.
- Morvaridi A, Delirez N, Hobbenaghi R, Abtahi Froushani SM, Malekinejad H. The effects of All-Trans Retinoic Acid on clinical symptoms, nitric oxide levels and total antioxidant capacity of plasma in mouse model of multiple sclerosis. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2013;20(108):11-9.
- Kabiri N, Asgary S, Rahimi P. Reduction and regression atherosclerosis lesions by hydroalcoholic extracts of *Hypericum perforatum* L. in Hypercholesterolemic rabbits. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*. 2012;27(4):624-34.
- Kabiri N, Asgary S. Effect of hydroalcoholic extracts of *Amaranthus caudatus* L on inflammation markers level in hypercholesterolemic Rabbits. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2011;13(4):20-6.
- Zare S, Abtahi Froushani SM, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Mansori Motlagh B. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Cynodon Dactylon* on Clinical and Histopathological Aspects and Leukocyte Infiltrations of Pancreas in Experimental Autoimmune Diabetes in C57BL/6 Mice. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016;25(132):248-57.
- Madrigal-Perez VM, Garcia-Rivera A, Rodriguez-Hernandez A, Ceja-Espiritu G, Briseno-Gomez XG, Galvan-Salazar HR, et al. Preclinical analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug usefulness for the simultaneous prevention of steatohepatitis, atherosclerosis and hyperlipidemia. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(12):22477-83.
- Papageorgiou N, Zacharia E, Briasoulis A, Charakida M, Tousoulis D. Celecoxib for the treatment of atherosclerosis. *Expert opinion on investigational drugs*. 2016;25(5):619-33.
- Bhangale J, Acharya S. Antiarthritic activity of *Cynodon dactylon* (L.) Pers. *Indian journal of experimental biology*. 2014;52(3):215-22.
- Abtahi Froushani S, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Rezapour R, Mansori Motlagh M, Rostaei A. Immunomodulatory Effects by Hydroalcoholic Liquorice Root Extracts. *Journal of zanj university of medical sciences and health services*. 2014;22(95):112-21.



21. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. Vascular inflammation and low density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. *British journal of pharmacology*. 2017;174(22):3973-85.
22. Foks AC, Kuiper J. Immune checkpoint proteins: exploring their therapeutic potential to regulate atherosclerosis. *British journal of pharmacology*. 2017; 174(22):3940-55.
23. Abtahi Froushani S. The effects of Hydroalcoholic Extract of *Cynodon Dactylon* on Phagocytosis and Respiratory Burst of Peritoneal Macrophages of NMRI Mice. *Armaghane-danesh*. 2016;20 (11): 985-95.
24. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circulation research*. 2016;118(1):145-56.
25. Kunutsor SK, Kurl S, Zaccardi F, Laukkanen JA. Baseline and long-term fibrinogen levels and risk of sudden cardiac death: A new prospective study and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;245 (1):171-80.
26. Rashidi B, Hoseini Z, Sahebkar A, Mirzaei H. Anti-Atherosclerotic Effects of Vitamins D and E in Suppression of Atherogenesis. *Journal of cellular physiology*. 2017; 232(11):2968-76.
27. Micota B, Sadowska B, Podsedek A, Paszkiewicz M, Sosnowska D, Rozalska B. Is it true that plant-derived polyphenols are always beneficial for the human? In vitro study on *Leonurus cardiaca* extract properties in the context of the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infections. *Journal of medical microbiology*. 2016;65(10):1171-81.
28. Barbato JE, Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2004;40(1):187-93.
29. Gurlek A, Esenboga K, Ozcan OU, Cicek OF, Aribal Ayril P, Ozelci Kavas G, et al. Serum nitric oxide levels in patients with coronary artery ectasia. *Anatolian journal of cardiology*. 2016;16(12):947-52.
30. Rai DK, Sharma RK, Rai PK, Watal G, Sharma B. Role of aqueous extract of *Cynodon dactylon* in prevention of carbofuran- induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rat brain. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2011;57(1):135-42.



Original Article

Therapeutic Effects of Hydro-alcoholic Extract of *Cynodon Dactylon* in Hypercholesteremic Rabbits

Abtahi Froushani SM^{1*}, Mohammadi V², Tehrani AA³, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H^{1,4}, Mansori Motlagh M¹

1. Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
2. Department of Internal Medicine Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
3. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
4. Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 13 Jan 2018

Accepted: 03 Jun 2018

Abstract

Background & Objective: This study was carried out to investigate the anti-atherosclerotic properties of hydro-alcoholic extract of *C. dactylon* in hypercholesterolemic rabbits.

Materials & Methods: The standard regime was consisted of 5 normal rabbits that they were fed for 75 constitutive days with a standard regimen. Hypercholesterolemic group was consisted of 20 rabbits that were fed for 75 constitutive days with a high cholesterol (1% of food weight). These rabbits were allocated in 4 equal groups at the day after initiating the research, including animals with the hyper-cholesterol regime and treatment groups that daily received 100,200 or 400 mg/kg of the hydro-alcoholic extract of *C. dactylon*, respectively.

Results: On the 45th and 75th day after beginning, other than blood sugar, the levels of triglyceride, total cholesterol, HDL and LDL, atherogenic index (LDL/HDL ratio), CRP, fibrinogen, serum levels of nitric oxide and malondialdehyde were significantly increased in rabbits with hypercholesteremic regime and without treatment compared to normal rabbits. The oral administration of the extract of *C. dactylon* at all doses for 30 constitutive days after the establishment of hypercholesterolemia, could significantly reduce the levels of cholesterol, triglyceride, LDL, and malondialdehyde. Moreover, 200 and 400 mg/kg of extract could significantly decrease the levels of the atherogenic index, CRP, fibrinogen, and malondialdehyde, and simultaneously increase the levels of HDL compared to rabbits with hypercholesterolemia. Only 400 mg/kg of extract could significantly decrease the serum levels of nitric oxide.

Conclusion: Hydro-alcoholic extract of *C. dactylon* showed beneficial effects in reducing of hypercholesterolemia in the animal model.

Keywords: *Cynodon dactylon*, Atherosclerosis, hypercholesteremic, Rabbit

*Corresponding Author: Seyyed Meysam Abtahi Froushani, Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
Email: sm.abtahi@urmia.ac.ir
<https://orcid.org/0000-0003-2579-6618>