

بررسی اثر سیلی‌مارین حاصل از بذر گیاه بومی و اصلاح شده خار مریم بر میزان چربی خون و پلاک آترواسکلروز در آنورت خرگوش هایپرکلسترولمی

طیبه رجبیان^{۱*}، حسن فلاح حسینی^۲، منیژه کرمی^۱، بهنام زریپاک^۳، ایرج رسولی^۱

۱- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران

۲- استادیار پژوهش، گروه پژوهشی فارماکولوژی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران

۳- مربی، گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران

* آدرس مکاتبه: تهران، ابتدای آزاد راه تهران- قم، روبروی حرم مطهر حضرت امام خمینی (ره)، دانشگاه شاهد، دانشکده

علوم پایه، گروه زیست‌شناسی، صندوق پستی: ۱۸۱۵۱/۱۵۹، تلفن: ۲۳۱۷-۵۲۷۷۴۰۰ (۰۲۱)، نمابر: ۵۲۷۷۴۴۵ (۰۲۱)

پست الکترونیک: rajabian@shahed.ac.ir

تاریخ تصویب: ۸۳/۹/۴

چکیده

مقدمه: سیلی‌مارین به مجموعه‌ای از ترکیبات فلاونولیگنان موجود در بذر گیاه خار مریم *Silybum marianum* (L.) Gaertn. اطلاق می‌شود که دارای خواص دارویی متعددی است. بررسی‌های اخیر نشان داده‌اند که گیاهان دارویی حاوی مواد با خواص آنتی‌اکسیدانی از جمله سیلی‌مارین بر کاهش لیپوپروتئین‌های سرم خون در حیوانات تغذیه شده با رژیم‌های غذایی پرچرب اثرات بارزی دارند.

هدف: هدف اصلی تحقیق حاضر بررسی اثر سیلی‌مارین حاصل از بذر گیاهان اصلاح شده و بومی خارمریم و داروی لووستاتین، بر میزان چربی خون و همچنین تشکیل پلاک آترواسکلروز در عروق آنورت خرگوش‌های هایپرکلسترولمی بود.

روش تحقیق: در این تحقیق پنج گروه ۸ تایی خرگوش انتخاب شدند و به چهار گروه از آنها غذای حاوی کلسترول (۱ درصد) به مدت ۶۰ روز تجویز شد. به یک گروه از خرگوش‌ها داروی لووستاتین (۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم وزن / روز) و به دو گروه بعدی داروی گیاهی سیلی‌مارین حاصل از بذر گیاهان بومی و اصلاح شده (۲۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم وزن / روز) تجویز شد. یک گروه از خرگوش‌ها که از غذای حیوانخانه تغذیه می‌شدند به عنوان گروه شاهد منفی در نظر گرفته شدند. گروه آخر از خرگوش‌ها که با هیچ یک از داروها تیمار نشدند به عنوان گروه شاهد مثبت در نظر گرفته شدند. میزان کلسترول کل، HDL-کلسترول، LDL-کلسترول و تری‌گلیسرید خون خرگوش‌ها، ناشتا و پس از ۳۰ و ۶۰ روز اندازه‌گیری شد. در پایان مطالعه خرگوش‌ها کشته شدند و میزان تشکیل پلاک آترواسکلروز در عروق آنورت آنها اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج حاکی از آن بود که در گروه لووستاتین میزان کلسترول کل و LDL-کلسترول به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد مثبت کاهش نشان داد. در گروه سیلی‌مارین بومی و اصلاح شده نیز میزان کلسترول کل، LDL-کلسترول و تری‌گلیسرید خون ناشتا، به طور معنی‌داری کاهش یافت، اما HDL-کلسترول به طور معنی‌داری افزایش نشان داد. بررسی‌های مورفولوژیکی و مورفومتری نیز اثرات مطلوب و کاهش‌دهنده لووستاتین و سیلی‌مارین بومی و اصلاح شده را بر پیشرفت آترواسکلروز در عروق آنورت خرگوش هایپرکلسترولمی نشان دادند. هر دو نوع سیلی‌مارین در این مورد به یک میزان موثر بودند و اثر آنها با لووستاتین قابل مقایسه بود.

نتیجه‌گیری: نتیجه کلی آن که تجویز داروی گیاهی سیلی‌مارین بومی و اصلاح شده به خرگوش هایپرکلسترولمی اگرچه به نسبت کمتری در مقایسه با لووستاتین موجب کاهش میزان کلسترول کل و LDL-کلسترول در خون شد، اما همانند لووستاتین که یک داروی کاهنده چربی خون می‌باشد موجب مهار تشکیل پلاک آترواسکلروز شد. تاثیر دو داروی گیاهی سیلی‌مارین بومی و اصلاح بر چربی خون و در مهار تشکیل پلاک آترواسکلروز مشابه بود.

کلواژگان: سیلی‌مارین، آنتی‌اکسیدان، هایپرکلسترولمی، آترواسکلروز



مقدمه

خارمریم^۱ گیاه دارویی یک‌ساله یا دوساله از خانواده گل ستاره‌ای‌ها و بومی اروپای غربی، مرکزی و شمال هند است که امروزه به طور خودرو در اروپای جنوبی، آفریقا، چین، استرالیا، آمریکای جنوبی و برخی قسمت‌های آمریکای شمالی و غرب و جنوب آسیا می‌روید. این گیاه در ایران در مناطق گنبد کاووس، دره هراز، دشت مغان، پشت کوه، ملائانی در اهواز، شوش، حمیدیه، رامهرمز، ایذه و کارون و کازرون پراکندگی دارد [۱،۲،۳].

میوه‌های فندقه این گیاه حاوی گروهی از ترکیبات فلاوونوئیدی است که تحت نام سیلی مارین^۲ نامیده می‌شوند. سیلی مارین از فلاوونولیکنان‌های سیلی‌بین، سیلی‌دی‌انین، سیلی کریستین و ایزوسیلی‌بین تشکیل می‌شود [۴].

حدود دو هزار سال است که خارمریم به عنوان داروی سنتی در تحریک تولید شیر، درمان بی‌نظمی‌های کبدی، کلیه، طحال، سنگ صفرا، یرقان و دردهای قاعدگی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵،۶]. سیلی مارین حاصل از بذر خارمریم امروزه به عنوان یک داروی موثر در پیشگیری و بهبود بیماری‌ها و اختلالات کبدی و مسمومیت کبدی ناشی از سموم قارچ کشنده کلاه‌دار^۴ مورد استفاده می‌باشد [۶،۷]. به علاوه سیلی مارین سلول‌های کبدی را در برابر حلال‌ها و مواد شیمیایی محافظت می‌کند [۸]. اثرات ضدسرطانی سیلی مارین روی سلول‌های سرطانی پروستات، پوست، سینه، کولون، تخمدان و مغز گزارش شده است [۹،۱۰،۱۱]. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که سیلی مارین همچنین دارای اثرات ضدالتهابی، تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی خواص آنتی‌اکسیدانی و پایین آورنده میزان کلسترول خون و کاهش‌دهنده خطر ابتلا به آترواسکلروز است [۱۲،۱۳،۱۴،۱۵،۱۶،۱۷،۱۸،۱۹،۲۰].

اسیدهای چرب اشباع شده و کلسترول در مواد غذایی دو عامل اصلی هستند که میزان لیپو پروتئین‌های سرم خون را افزایش می‌دهند. در انسان میزان ۱۵ درصد یا بیشتر LDL-کلسترول (لیپوپروتئین کلسترول با دانسیته کم) می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌های کرونری قلب را تا حدود ۴۵-۱۵ درصد افزایش دهد. شکل اکسید شده LDL-کلسترول عامل اصلی بروز عارضه آترواسکلروز است [۱۰،۱۸،۲۱].

هدف اصلی تحقیق حاضر بررسی اثر سیلی مارین اصلاح شده (بذر وارد شده از کشور مجارستان با کد S از موسسه Plantarum Medicinarum Hortus Botanicum که در بانک ژن گروه کشت و توسعه پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی نگهداری می‌شود و در مزرعه تحقیقاتی گروه مذکور کشت گردید) و بومی

(بذرهای جمع‌آوری شده از منطقه کوش بیجار ۵ کیلومتری زیباکنار رشت) به صورت قرص‌های ۴۰۰ میلی‌گرمی تهیه شد. قرص‌های ۲۰ میلی‌گرمی لووستاتین بر روی تراز لیپوپروتئین‌ها (کلسترول، LDL-کلسترول و HDL-کلسترول) و تری گلیسرید سرم خون و همچنین میزان تشکیل و پیشرفت آترواسکلروز در خرگوش‌های با رژیم غذایی هایپرکلسترولی است.

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی

سیلی مارین حاصل از بذر گیاهان خارمریم اصلاح شده (بذر وارد شده از کشور مجارستان با کد S_{۲۵} از موسسه Plantarum Medicinarum Hortus Botanicum (که در بانک ژن گروه کشت و توسعه پژوهشکده گیاهان جهاددانشگاهی نگهداری می‌شود و در مزرعه تحقیقاتی گروه مذکور کشت گردید) و بومی (بذرهای جمع‌آوری شده از منطقه کوش بیجار ۵۰ کیلومتری زیبا کنار رشت) به صورت قرص‌های ۴۰۰ میلی‌گرمی تهیه شد. قرص‌های ۲۰ میلی‌گرمی لووستاتین^۱ (داروی شیمیایی پایین‌آورنده چربی خون) از بازار دارویی ایران تهیه شد. کلسترول نیز از شرکت (Batch : ۶۰۲۵) Solvay Duphar تهیه گردید.

تهیه حیوان

تعداد ۴۰ سر خرگوش نر نژاد سفید نیوزیلند^۲ با وزن حدود ۲-۱/۸ کیلوگرم و عمر شش ماه از موسسه تحقیقات رازی خریداری شد. خرگوش‌ها در قفس‌های استاندارد، در گروه‌های ۲ تایی نگاه‌داری شدند و ۵ گروه ۸ تایی از این خرگوش‌ها برای آزمایش مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات، برای سازگاری با محیط جدید (مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) به مدت یک هفته با غذای آماده (پلت^۳ خریداری شده از مرکز خوراک دام پارس) تغذیه شدند.

روش تهیه غذای حاوی کلسترول

غذای آماده پودر و به آن پودر کلسترول و روغن مایع ذرت اضافه شد [۲۱]. مقدار کلسترول موجود در غذا ۱ درصد و مقدار روغن مایع ذرت مورد استفاده ۳ درصد بود (یک گرم کلسترول + ۳ گرم روغن مایع + ۹۶ گرم پلت). به مخلوط غذا، کلسترول و روغن مایع ذرت کمی آب اضافه گردید و بعد از مخلوط نمودن تحت فشار مجدداً به صورت پلت در آورده و پس از خشک کردن به مقدار مورد نیاز روزانه به حیوانات خوراند می‌شد.

¹ levostatin

² New Zealand white rabbits

³ pellet

¹ *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

² Asteraceae

³ silymarin

⁴ *Amanita phalloides*



سپس عروق رنگ‌آمیزی شده در پاکت‌های نایلونی حاوی فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شدند و پس از تخلیه هوای موجود آنها، در پاکت‌ها مسدود شد.



شکل شماره ۱- چگونگی تشکیل پلاک آترواسکلروز در عروق آئورت خرگوش‌های مورد آزمون در گروه‌های شاهد مثبت (۱)، تیمار شده با داروی لووستاتین (۲)، تیمار شده با سیلی‌مارین بذری بومی (۳) و تیمار شده با سیلی‌مارین بذری اصلاح شده (۴)

پلانیمتری به روش کامپیوتری

با استفاده از نرم‌افزار (version 3, 2002) Internet UTSCSA image tool، سطوحی از عروق را که توسط پلاک‌های قرمز رنگ آترواسکلروز اشغال شده بودند اندازه‌گیری نموده، به نسبت سطح کل عروق مطابق معادله زیر درصد تشکیل پلاک آترواسکلروز اندازه‌گیری شد:

$$X = \frac{B \times 100}{A}$$

A = سطح کل آئورت

B = سطح پلاک آترواسکلروز

X = درصد تشکیل پلاک آترواسکلروز

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

بررسی آماری داده‌ها با آنالیز واریانس یک‌طرفه^۱ و با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گرفت. همچنین با کمک آزمون دانکن^۲

گروه‌بندی حیوانات

حیوانات در ۵ گروه زیر گروه‌بندی شدند:

- ۱- گروه شاهد منفی: با غذای حیوانخانه تیمار شدند.
- ۲- گروه شاهد مثبت: با غذای حاوی کلسترول + دارونما (روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم غذای حیوانخانه یک ساعت قبل از غذا به حیوانات خوراند می‌شد) تیمار شدند.
- ۳- گروه داروی گیاهی سیلی‌مارین بذری اصلاح شده: با غذای حاوی کلسترول + سیلی‌مارین (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن/ روز یک ساعت قبل از غذا) تیمار شدند.
- ۴- گروه داروی گیاهی سیلی‌مارین بذری بومی: با غذای حاوی کلسترول + سیلی‌مارین (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن/ روز یک ساعت قبل از غذا) تیمار شدند.
- ۵- گروه داروی شیمیایی لووستاتین: با غذای حاوی کلسترول + لووستاتین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن/ روز یک ساعت قبل از غذا) تیمار شدند.

آزمایش‌های بیوشیمیایی

میزان کلسترول کل، LDL-کلسترول، HDL-کلسترول و تری‌گلیسرید سرم خون خرگوش‌ها ناشتا، در زمان صفر (زمان شروع آزمایش) و ۳۰ و ۶۰ روز پس از تجویز غذای حاوی کلسترول و دارو اندازه‌گیری شد. کلیه آزمایش‌ها با استفاده از روش‌های استاندارد که برای جداسازی و اندازه‌گیری لیپوپروتئین‌ها در سرم خون انسان به کار می‌روند، با استفاده از کیت‌های مربوط تهیه شده از شرکت سپه‌امی خاص پارس آزمون و شرکت زیست‌شیمی اندازه‌گیری شد.

مطالعات بافت شناختی

پس از پایان دوره آزمایش‌های بیوشیمیایی (زمان ۶۰ روز)، خرگوش‌ها تحت آزمایش به کمک کلروفوم (overdose) کشته و سریعاً جراحی شدند و عروق آئورت آنها از محل اتصال به قلب تا محل اتصال به پرده دیافراگم جدا گردید. پس از تمیز نمودن عروق از بافت همبند، عروق به طور طولی برش خورده و به صورت اختصاصی رنگ‌آمیزی شدند. عروق ابتدا با اتانل ۷۰ درصد شستشو داده شدند و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در محلول ۱ درصد سودان IV همراه با تکان دایم رنگ‌آمیزی شدند. سپس به مدت ۲۰ دقیقه در اتانل ۸۰ درصد و نهایتاً به مدت یک ساعت در آب شستشو شدند. بعد از انجام مراحل فوق پلاک‌های آترواسکلروز در سطوح عروق آئورت به صورت لکه‌های قرمز رنگ مشخص شدند و بقیه سطوح سفید رنگ باقی ماندند [۲۲]. از عروق رنگ‌آمیزی شده به کمک دوربین عکاسی تصاویری تهیه شد تا پس از اسکن به روش پلانیمتری^۱ درصد پلاک‌های تشکیل شده در عروق اندازه‌گیری شود (شکل شماره ۱).

^۱ planimetry

^۱ ANOVA
^۲ DMRT



تفاوت‌های بین گروهی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و تیمارها بر اساس پاسخ‌های مشاهده شده در سطح معنی‌دار $p < 0/01$ گروه‌بندی شدند.

نتایج

داده‌ها در جدول شماره ۱ و شکل شماره ۲ نشان می‌دهند که تغذیه خرگوش‌ها با کلسترول به مدت ۶۰ روز باعث افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان کلسترول کل، LDL-کلسترول، HDL-کلسترول و به نسبت کمتری تری‌گلیسرید سرم خون آنها می‌شود. تجویز سیلی مارین بذر اصلاح شده و بذر بومی به خرگوش‌های هایپرکلسترولمی موجب کاهش معنی‌داری در تراز کلسترول کل و LDL-کلسترول سرم خون آنها نسبت به خرگوش‌های گروه شاهد مثبت شد. داروی شیمیایی لووستاتین نسبت به گروه شاهد مثبت و گروه‌های دو داروی گیاهی اثر بارزتری بر کاهش تراز کلسترول کل و LDL-کلسترول سرم خون خرگوش‌های تغذیه شده با کلسترول نشان داد. تیمار با سیلی مارین بذر اصلاح شده افزایش محسوس را در تراز HDL-کلسترول خون خرگوش‌ها پس از ۳۰ و ۶۰ روز نشان داد. این اثر در مورد سیلی مارین بذر بومی پس از ۶۰ روز قابل ملاحظه بود و تیمار با این داروی گیاهی در کوتاه مدت (۳۰ روز) اثر بارزی بر افزایش HDL-کلسترول سرم خون حیوانات مورد آزمون نداشت. همچنین نتایج نشان داد که داروی گیاهی سیلی مارین بذر اصلاح شده نسبت به داروهای دیگر مورد استفاده، بیشترین اثر را در کاهش تراز تری‌گلیسرید سرم خون خرگوش‌های هایپرکلسترولمی پس از ۳۰ روز دارد. این اثر کاهشی در میزان تری‌گلیسرید پس از ۶۰ روز نیز در مورد سیلی مارین بذر اصلاح شده همچنان محسوس بود. نتایج همچنین نشان دادند که تیمار با داروی گیاهی سیلی مارین بذر بومی و داروی شیمیایی لووستاتین به مدت ۶۰ روز نیز می‌تواند اثر محسوس در کاهش تراز تری‌گلیسرید در سرم خون حیوانات تیمار شده داشته باشد. همان‌گونه که داده‌های جدول شماره ۲ و شکل شماره ۱ و ۳ نشان می‌دهند، تیمار طولانی مدت خرگوش‌ها با داروی گیاهی سیلی مارین بومی و اصلاح شده و داروی شیمیایی لووستاتین اثر بسیار محسوس و بارزی در پیشگیری از تشکیل پلاک آترواسکلروز در عروق آئورت این حیوانات داشته است. به طوری که، میزان تشکیل پلاک آترواسکلروز در خرگوش‌های تیمار شده با سیلی مارین بذرهای اصلاح شده و بومی (به ترتیب ۶/۱۶ و ۶/۲۹ درصد) و داروی شیمیایی لووستاتین (۳/۶ درصد) تفاوت محسوس را با خرگوش‌های گروه شاهد مثبت (۲۱/۱۶ درصد) نشان دادند.

بحث

اختلالات متابولیسمی و کاهش قدرت آنتی‌اکسیدانی خون در بیماران مبتلا به چربی خون بالا منجر به افزایش تولید و کاهش دفع

رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود. این رادیکال‌های اکسیژن به دلیل میل ترکیبی زیاد به ملکول‌ها و ترکیبات مختلف به ویژه LDL-کلسترول منجر به اکسیداسیون LDL می‌شود. شکل اکسید شده LDL در ترکیب با لایه‌های چربی غشای سلولی منجر به تولید اکسید لیپید در غشای سلولی شده که این اختلالات موجب تشدید آترواسکلروز و بیماری قلبی عروقی در بیماران مبتلا به چربی خون بالا می‌شود. آنتی‌اکسیدان‌ها با حذف رادیکال‌های آزاد اکسیژن در کاهش اختلالات متابولیسمی ناشی از استرس اکسیداسیون موثر می‌باشند [۲۳، ۲۴، ۲۵]. اثر مثبت آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش چربی نیز در حیوانات آزمایشگاهی مشاهده شده است [۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹].

در تحقیق حاضر تاثیر داروی گیاهی سیلی مارین بومی و اصلاح شده به عنوان داروی گیاهی با خواص آنتی‌اکسیدانی و همچنین داروی لووستاتین به عنوان داروی کاهش‌دهنده چربی خون با خواص آنتی‌اکسیدانی بر میزان چربی خون و روند تشکیل پلاک آترواسکلروز در خرگوش هایپرکلسترولمی بررسی شد.

داروی لووستاتین به طور معنی‌داری موجب کاهش کلسترول کل، LDL-کلسترول و همچنین کاهش تشکیل پلاک آترواسکلروز در مقایسه با گروه شاهد مثبت شد.

در گروه‌های داروی گیاهی سیلی مارین بومی و اصلاح شده نیز میزان کلسترول کل، LDL-کلسترول و تری‌گلیسرید خون به طور معنی‌داری کاهش و HDL-کلسترول افزایش یافت. به علاوه در این دو گروه نیز تشکیل پلاک آترواسکلروز در مقایسه با گروه شاهد مثبت به طور معنی‌داری کاهش یافت.

اثر لووستاتین در کاهش تراز کلسترول کل و LDL-کلسترول و همچنین مهار تشکیل پلاک آترواسکلروز که در این طرح پژوهشی مشاهده شد تاییدی بر گزارش‌های قبلی بوده و به دلیل اثر کاهش‌دهندگی چربی خون و خواص آنتی‌اکسیدانی این دارو می‌باشد [۳۰، ۳۱].

مکانیسم اثر سیلی مارین در کاهش تشکیل پلاک آترواسکلروز به طور دقیق گزارش نشده است. اما خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تاثیر مثبت این داروی گیاهی بر لیپوپروتئین‌ها احتمالاً بر روند تشکیل پلاک آترواسکلروز تاثیرگذار باشد [۱۸، ۱۹، ۲۰]. سیلی مارین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان با جاروب کردن رادیکال‌های آزاد خطرناک اکسیژن (O_2^- و H_2O_2) مانع پراکسیداسیون لیپیدها شده، سبب حفظ و پایداری غشای سلولی می‌شود. سیلی مارین با ممانعت از فعالیت لیپواکسیژناز مانع التهاب می‌شود. سیلی مارین همچنین با افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز^۱ و گلوکوتایون اکسیداز و افزایش غلظت گلوکوتایون ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی خود را اعمال می‌کند [۹، ۱۰، ۱۵، ۲۱]. گونه‌های واکنش‌کننده (رادیکال‌های آزاد اکسیژن) می‌توانند گستره وسیعی از بیماری‌های انسان از جمله آترواسکلروز را باعث شوند.

¹ superoxide dismutase (SOD)

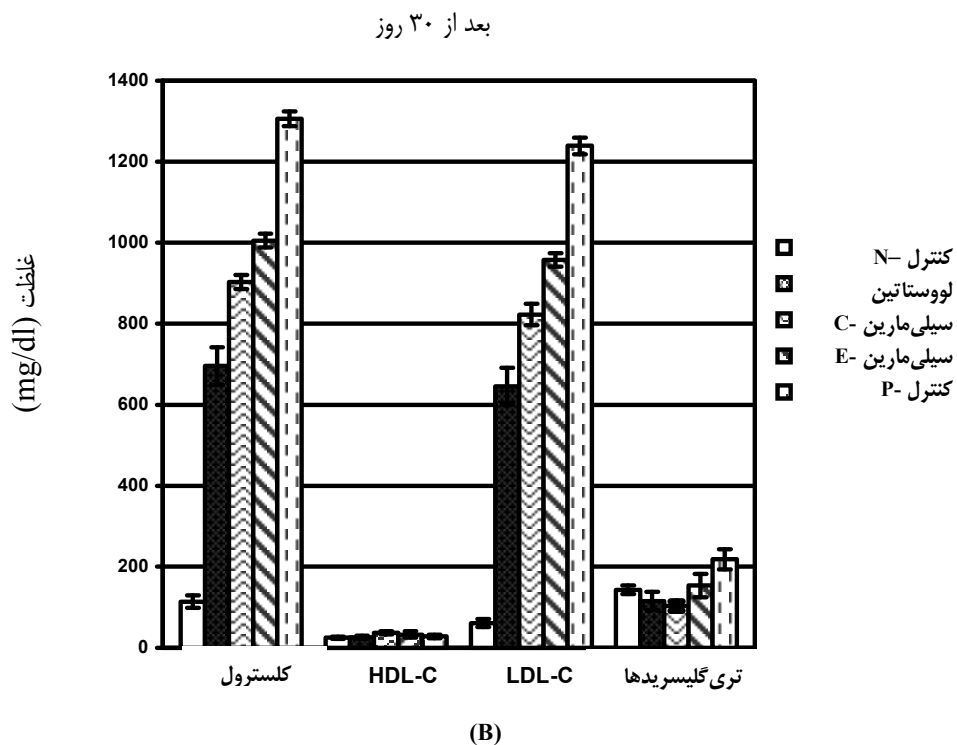
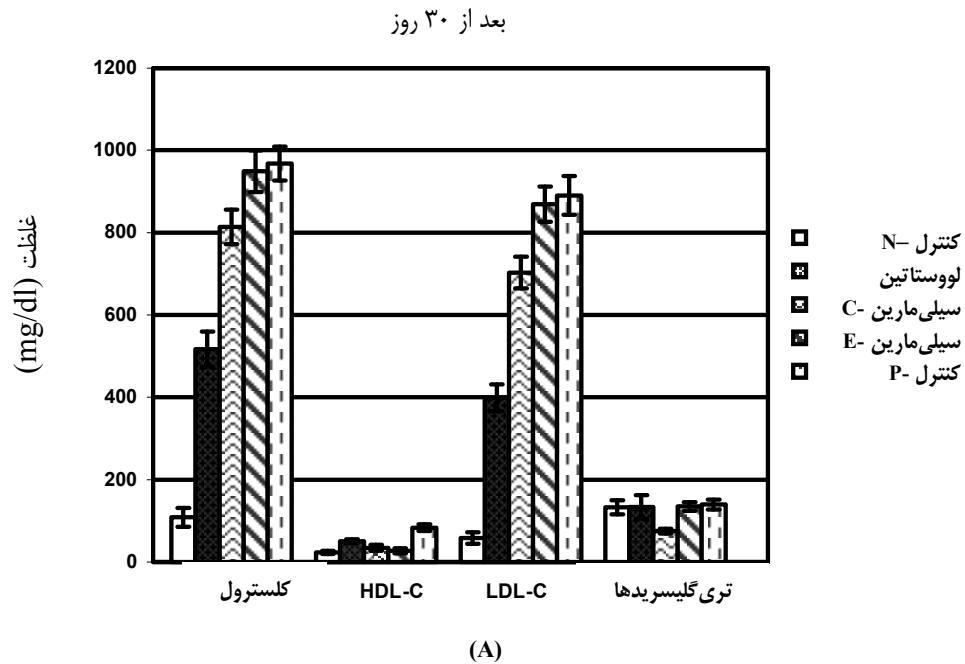


جدول شماره ۱- اثر درمان‌های مختلف (سیلی مارین پذر اصلاح شده و بومی و داروی لوستاتین) بر میزان لیپوپروتئین‌ها و تری‌گلیسرید در سرم خون خرگوش‌های هایپرکلسترولمی

| تی‌م‌ار | کلسترول کل (mg/dl) | HDL-کلسترول (mg/dl) | LDL-کلسترول (mg/dl) | تری‌گلیسرید (mg/dl) |
|----------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | روز ۳۰ | روز ۳۰ | روز ۳۰ | روز ۳۰ |
| | روز ۶۰ | روز ۶۰ | روز ۶۰ | روز ۶۰ |
| | روز ۹۰ | روز ۹۰ | روز ۹۰ | روز ۹۰ |
| | روز ۱۲۰ | روز ۱۲۰ | روز ۱۲۰ | روز ۱۲۰ |
| ۱۳۴/۱۳ ± ۱۰/۴۰ | ۱۰۸/۶۵ ± ۲۷/۷۰ | ۲۳/۰۰ ± ۴/۰۰ | ۵۸/۰۰ ± ۱۴/۲۰ | ۱۳۲/۸۸ ± ۱۷/۱۴ |
| ۱۱۵/۲۵ ± ۲۷/۴۳ | ۵۱۷/۳۰ ± ۴۷/۰۰ | ۵۰/۶۵ ± ۴/۹۸ | ۳۹/۵۰ ± ۳۳/۲۰ | ۱۳۲/۶۳ ± ۲۸/۸۰ |
| ۱۰۳/۰۰ ± ۱۱/۷۸ | ۸۱۳/۶۴ ± ۴۲/۷۴ | ۳۴/۳۸ ± ۷/۳۴ | ۷۰/۲/۶۳ ± ۳۸/۳۷ | ۷۴/۸۸ ± ۵/۷۸ |
| ۱۵۳/۷۵ ± ۳۸/۹۶ | ۹۴۹/۶۵ ± ۵۰/۰۰ | ۳۷/۰۰ ± ۵/۹۰ | ۸۶۹/۳۸ ± ۴۳/۰۰ | ۱۳۴/۸۸ ± ۱۰/۴۹ |
| ۲۱۸/۶۲ ± ۲۵/۰۰ | ۹۶۷/۶۵ ± ۴۱/۴۰ | ۸۳/۱۳ ± ۸/۲۰ | ۸۹۰/۳۸ ± ۴۷/۳۰ | ۱۳۹/۳۸ ± ۱۱/۸۴ |

با استفاده از آزمون دانکن مشخص شده است که تفاوت‌ها بین میانگین‌هایی که حروف مشترکی را نشان نمی‌دهند در سطح $P < 0.05$ معنی‌دار است. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد (SE) نشان داده شده‌اند.





شکل شماره ۲- نمودار تغییرات تراز لیپوپروتئین‌ها و تری‌گلیسریدها در سرم خون خرگوش‌های هایپرکلسترولمی در گروه‌های شاهد منفی^۱، داروی شیمیایی لووستاتین^۲، داروی گیاهی سیلی‌مارین بذر اصلاح شده^۳، داروی گیاهی سیلی‌مارین بذر بومی^۴ و شاهد مثبت^۵ پس از ۳۰ (A) و ۶۰ روز (B)

¹ Control-N
² Lovostatin
³ Silymarin-C
⁴ Silymarin-E



⁵ Control-P



فصلنامه گیاهان دارویی، سال چهارم، شماره سیزدهم، زمستان ۱۳۸۳

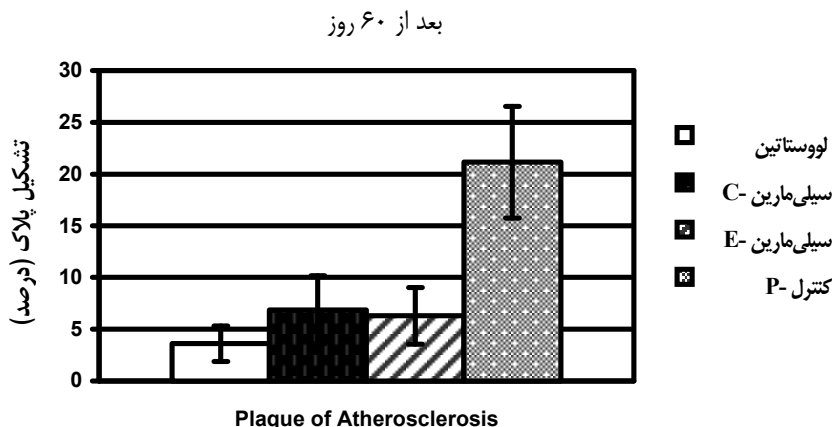
شده به خرگوش هایپرکلسترولمی با کاهش میزان کلسترول کل LDL-کلسترول در خون همانند لووستاتین که یک داروی کاهنده چربی خون می باشد، موجب مهار تشکیل پلاک آترواسکلروز شدند. تاثیر دو داروی گیاهی سیلی مارین بومی و اصلاح شده بر چربی خون و مهار تشکیل پلاک آترواسکلروز تا حدودی مشابه بود. با توجه به نتایج این تحقیق و گزارش تحقیقات قبلی، داروی گیاهی سیلی مارین می تواند ابزار جدیدی جهت تحقیقات بیشتر در درمان و پیشگیری عوارض ناشی از چربی خون بالا در انسان مطرح باشد.

به علاوه عصاره سیلی مارین همانند دیگر عصاره های گیاهی حاوی ترکیبات بسیار فراوانی می باشد که تاثیر بیولوژیکی آن را نمی توان به یک ترکیب واحد ارتباط داد. فلاونوئیدها یک گروه ترکیبات موجود در سیلی مارین هستند که علاوه بر خواص آنتی اکسیدانی بسیار قوی، موجب تثبیت غشای سلولی و افزایش گلوتاتیون سلولی می شوند که احتمالاً بر متابولیسم چربی تاثیرگذار می باشند [۲۶،۲۷،۲۸،۲۹]. نتیجه کلی آنکه تجویز داروی گیاهی سیلی مارین بومی و اصلاح

جدول شماره ۲ - اثر درمان های مختلف (سیلی مارین بذر اصلاح شده و بومی و داروی لووستاتین) بر تشکیل پلاک آترواسکلروز در آنورت خرگوش های هایپرکلسترولمی (پس از ۶۰ روز)

| تیمار | درصد تشکیل پلاک آترواسکلروز |
|--------------------------------|-----------------------------|
| داروی لووستاتین (n=۸) | ۳/۶۰ ± ۱/۷۱ ^A |
| سیلی مارین بذر اصلاح شده (n=۸) | ۶/۸۶ ± ۳/۲۹ ^A |
| سیلی مارین بذر بومی (n=۸) | ۶/۲۹ ± ۲/۷۴ ^A |
| شاهد مثبت (n=۸) | ۲۱/۱۶ ± ۵/۳۹ ^B |

با استفاده از آزمون دانکن مشخص شده است که تفاوتها بین میانگین هایی که حروف مشترکی را نشان نمی دهند در سطح $P < 0.01$ معنی دار است. داده ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد (SE) نشان داده شده اند.



پلاک آترواسکلروز پس



شکل شماره ۳- نمودار تغییرات درصد تشکیل پلاک آترواسکلروز در عروق آنورت خرگوش‌های هایپرکلسترولمی در گروه‌های داروی شیمیایی لووستاتین^۱، داروی گیاهی سیلی‌مارین بذر اصلاح شده^۲، داروی گیاهی سیلی‌مارین بذر بومی^۳ و شاهد مثبت^۴ پس از ۶۰ روز

-
- ¹ Levostatin
 - ² Silymarin-C
 - ³ Silymarin-E
 - ⁴ Control-P



گروه فارماکولوژی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی و دانشگاه بقیه ا... (عج) که ما را در انجام امور آزمایشگاهی یاری نمودند.

تشکر و قدردانی

با تشکر و قدردانی از معاونت پژوهشی دانشگاه شاهد، به منظور تامین هزینه مالی انجام این پژوهش و همچنین با سپاسگزاری از

منابع

- 1- قهرمان احمد. فلور رنگی ایران. موسسه تحقیقات جنگل ها و مراتع. ۱۳۶۲، جلد نهم، صفحه ۱۰۹۵.
- 2- فلاح حسینی حسن، همتی مقدم احمدرضا، علویان سیدمؤید. مروری بر گیاه دارویی خار مریم. فصلنامه گیاهان دارویی. ۱۳۸۳، سال سوم، شماره یازدهم، صفحات ۲۴ - ۱۴.
3. Dittrich M, Petrak F, Rechinger KH, Wagenitz G. The genus *Silybum* in Rechinger kh (ed.). *Flora Iranica* Akademische Druck. Austria. 1979, vol. 139b, pp: 281- 282.
4. Burgess CA. *Silybum marianum* (Milk Thistle). *Journal of the Pharmacy Society of Winconsin*. 2003; Mar/Apr, 3-40.
5. Fintelmann V. Modern phytotherapy and its uses in gastrointestinal conditions. *Planta Med*. 1991; 57:48-52.
6. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern. Med. Rev*. 1998; 3:410-421.
7. Parish RC, Doering PL. Treatment of Amanita mushroom poisoning: a review. *Vet. Hum. Toxicol*. 1986; 28: 318-322.
8. Boari C, Montanari FM, Galletti GP, Rizzoli D, Baldi E, Caudarella R. Toxic occupational liver diseases. Therapeutic effects of silymarin. *Minerva. Med*. 1981; 72: 2679-2688.
9. Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT, Aggarwal BB. Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. *J. Immunol*. 1999; 163 (12): 6800-9.
10. Okawa M, Kinjo J, Nohara T, Ono M. DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) radical scavenging activity of flavonoids obtained from some medicinal plants. *Biol. Pharm. Bull*. 2001; 24 (10): 1202-5.
11. Milk Thistle (*Silybum marianum*). *Cancer*. American Botanical Council. HerbClip™, August 2004. www.herbalgram.org/herbclip/review.sspi=43858.
12. Gupta OP, Sing S, Bani S, Sharma N, Malhotra S, Gupta BD. Anti-inflammatory and anti-arthritic activities of silymarin acting through inhibition of 5-lipoxygenase. *Phytomedicine* 2000; 7 (1): 21-4.
13. Amirghofran Z, Azadbakht M, Karimi MH. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. *J. Ethnopharmacol*. 2000; 72 (1-2): 167-72.
14. Horvath ME, Gonzalez-Cabello R, Blazovics A, van der Looij M, Barta I, Muzes G and et al. Effects of silibinin and vitamin E on restoration of cellulose immune response after partial hepatectomy. *J. Ethnopharmacol*. 2001; 77 (2-3): 227-32.
15. Locher R, Suter PM, Weyhenmeyer R, Vetter W. Inhibitory action of silibinin on low-density lipoprotein oxidation. *Arzneimittelforschung* 1998; 48 (3): 236-9.
16. Skottova N, Krecman V. Silymarin as a potential hypocholesterolaemia drug. *Physiol. Res*. 1998; 47: 1-7.
17. Skottova N and Krecman V. Dietary silymarin improves removal of low-density lipoproteins by perfused rat liver. *Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med*. 1998; 141: 39-40.
18. Skottova N, Krecman V, Vana P, Chmela Z, Ulrichova J and Simanek V. Effect of silymarin and silibinin-phosphatidylcholine complex on plasma and lipoprotein cholesterol, and oxidation of LDL in rats fed on high cholesterol diet



supplemented with currant oil. *Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med.* 2000; 144: 55-8.



19. Bialecka M. The effect of bioflavonoids and lecithin on the course experimental atherosclerosis in rabbits. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 1997; 43: 41-56.
20. Varga Z, Czompa A, Kakuk G and Antus S. Inhibition of the superoxide anion release and hydrogenperoxid formation in PMNLs by flavonolignans. *Phyther. Res.* 2001; 15 (7): 608-12.
21. Skottova N, Krecman V, Walterova D, Ulrichova J, Kosina P and Simanek V. Effect of silymarin on serum cholesterol level in rats. *Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med.* 1998; 141: 87-9.
22. Holman RL, Mc Gill Jr HC, Strong JP and Geer JC. Technics for studing atherosclerotic lesions. *Lab. Invest.* 1958; 7: 42-47.
23. Krieger M. The "best" of cholesterol, the "worst" of cholesterol: a tale of two receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95 (8): 4077-80.
24. Bohler S, Glaesmer H, Pittrow D, Lehnert H, Stalla GK, Zeiher AM. Diabetes and cardiovascular risk evaluation and management in primary care: progress and unresolved issues - rationale for a nationwide primary care project in Germany. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2004; 112 (4): 157-70.
25. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ and *et al.* Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95 (1): 69-75.
26. Hou L, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Inhibition of human low - density lipoprotein oxidation by flavonols and their glycosides. *Chem. Phys. Lipids* 2004; 129 (2): 209-19.
27. Bohm H, Boeing H, Hempel J, Raab B, Kroke A. Flavonols, flavone and anthocyanins as natural antioxidants of food and their possible role in the prevention of chronic diseases. *Zernahrung Swiss* 1998; 37(2): 147-63.
28. Mennen LI, Sapinho D, de Bree A, Arnault N, Bertrais S, Galan P. Consumption of foods rich in flavonoids is related to a decreased cardiovascular risk in apparently healthy French women. *J. Nutr.* 2004; 134 (4): 923-6.
29. Yokozawa T, Ishida A, Cho EJ, Nakagawa T. The effects of *Coptidis Rhizoma* extract on a hypercholesterolemic animal model. *Phytomedicine* 2003; 10 (1): 17-22.
30. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. *Drugs Today (Barc).* 2004; 40 (12): 975-90.
31. Nietlispach F, Hug B, Jansen C, Barbosa V, Keller D, Buser P and *et al.* Echocardiographic quantification of atherosclerosis leads to cost-effective treatment with statins. *Swiss Med. Wkly.* 2005 22; 135 (3-4): 62-8.

