

مطالعه اثر عصاره های برگ انجیر (*Ficus carica*) بر ترشح و محتوای تری گلیسیرید در کشت سلولی HepG2

• احمد فاطمی

استادیار فارماکولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

• فرزاد اسدی

دانشیار بخش بیوشیمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

• علی رسولی

استادیار فارماکولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

• محمدحسین صالحی

دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: مرداد ماه ۱۳۸۵ تاریخ پذیرش: آذر ماه ۱۳۸۶

Email: afatemi@ut.ac.ir

چکیده

گیاهان دارویی منبع بالقوه ای محسوب می شوند که به منظور کشف ترکیباتی که دارای اثرات ارزش مند دارویی هستند، مورد توجه می باشند. به منظور بررسی اثرات عصاره های برگ انجیر (*Ficus carica*) بر ترشح و محتوای تری گلیسیرید، از عصاره های مختلف برگ انجیر هیدروالکلی (متانولی)، کلروفرمی، اتر دوپترولی، کلروفرم آبی و اتر دوپترولی آبی) در کشت سلول HepG2 استفاده شد. در آزمایش های انجام شده، مشخص شد که عصاره های کلروفرمی و اتر دوپترولی، سمی بودند و به همین دلیل از مطالعه حذف شدند. سپس غلظت های مختلف از عصاره هیدروالکلی (۰/۰۳، ۰/۰۵، ۰/۰۸، ۰/۱، ۰/۱۵ میلی گرم بر میلی لیتر) و عصاره اتر دوپترولی آبی (۰/۰۸، ۰/۱، ۰/۱۳ میلی گرم بر میلی لیتر) در حالت پایه و تحریک شده با گلوکز به محیط کشت اضافه و مدت ۴۸ ساعت انکوبه شدند. در حالی که گلوکز به طور معناداری موجب تحریک ترشح تری گلیسیرید (۲۰۱±۲/۱ میلی گرم بر دسی لیتر) در برابر حالت پایه (۷۶/۲±۸/۴ میلی گرم بر دسی لیتر) شد، انکوباسیون عصاره گیاهی موجب کاهش اثر گلوکز (ترشح تری گلیسیرید به سطح پایه و یا کمتر (عصاره هیدروالکلی ۷۰/۷±۶/۸ میلی گرم بر دسی لیتر، عصاره کلروفرم آبی ۶۶/۳±۰/۶۶ میلی گرم بر دسی لیتر) و عصاره اتر دوپترولی آبی ۱۰۹/۷±۱/۴ میلی گرم بر دسی لیتر) شد. علاوه بر آن محتوای تری گلیسیرید سلول های HepG2 در حالت تحریک شده با گلوکز (۶۰۹±۷۱/۴ میلی گرم در هر خانه)، کاهش معناداری را نسبت به عصاره هیدروالکلی (۲۸۵±۱۹/۸ میلی گرم در دسی لیتر) کلروفرم آبی (۳۳۱/۵±۱۷/۷ میلی گرم در هر خانه) و اتر دوپترولی آبی (۲۷۹±۱۵/۷۵ میلی گرم در هر خانه) نشان داد، در حالی که محتوای تری گلیسیرید در حالت پایه (۳۴۲/۷۵±۳۷/۴۳ میلی گرم در هر خانه) بود. اگرچه عصاره های برگ انجیر موجب کاهش ترشح و محتوای تری گلیسیرید در حالت تحریک شده با گلوکز شدند اما در حالت پایه تغییرات معناداری ایجاد نکردند. در نتیجه عصاره های برگ انجیر توانستند موجب تعدیل در ترشح و محتوای تری گلیسیرید در سلول HepG2 شوند. علت این تغییرات با توجه به آزمایش های فیتوشیمیایی، به حضور فلاونوئیدها در برگ انجیر نسبت داده می شود.

کلمات کلیدی: *Ficus carica*، ترشح تری گلیسیرید و سلول های HepG2

Pajouhesh & Sazandegi No 81 pp: 125 - 131

Effects of *Ficus carica* leaf extracts on triglyceride secretion and content of HepG2 cell

By: S.Ahmad Fatemi: Assistant Professor of Pharmacology of Veterinary, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran. F. Asadi: Associate Professor of Biochemistry of Veterinary, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran. A. Rasouli: Assistant Professor of Pharmacology of Veterinary, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran. M. Hossein Salehi: Associate Professor of Pharmacognosy of Medici Science of University of Tehran.

Plant material remain a source of potential for discovery of new compounds With valuable pharmacological activities. To investigate the effects of *Ficus carica* leaf extract on triglyceride (TG) secretion and content, hydrometanolic (total), chloroform, etherdepetrol, aqueous chloroform, and aqueous etherdepetrol were used on HepG2 cell culture. chloroform and etherdepetrol Extracts were toxic and were eliminated from experiment. Different concentrations of total extract (0.03, 0.05 and 0.08 mg/ml) aqueous chloroform extract (0.07, 0.1, 0.15 mg/ml) aqueous etherdepetrol extract (0.08, 0.1, 0.13 mg/ml) were added to the media in both basal and glucose-stimulated conditions and incubated for 48 h. While glucose significantly increased TG secretion (201 ± 2.1 mg/dl) vs. basal condition (76.2 ± 8.4 mg/dl), Co2 incubation with plant extracts, reduced glucose effect back to the basal levels or lower values (total extract up to 70.7 ± 6.8 mg/dl, aqueous chloroform extract up to 66.3 ± 0.66 mg/dl and aqueous etherdepetrol extract up to 109 ± 1.4 mg/dl). Furthermore, TG content of HepG2 cells in glucose- stimulated condition (609 ± 71.48 mg/dl) showed a significant decrease in response to total extract (up to 285 ± 19.8 mg/well) aqueous chloroform extract (331.5 ± 17.7 mg/well), aqueous etherdepetrol. Extract (279 ± 15.75 mg/well) while basal TG content was 342.75 ± 37.43 mg/dl. Although the extracts reduced the TG secretion and content in glucose stimulated conditions, they did not change significantly these parameters in basal conditions. In conclusion, *Ficus carica* leaf extracts could modulate stimulated TG secretion and content in HepG2 cells. The reason of these effects, in regard to Phytochemical experiments can contributed to presence of flavonoids in the leaf of fig.

Key words: *Ficus carica*, Triglyceride secretion, HepG2 cells.

مقدمه

یکی از علت های اصلی مرگ و میر در جوامع امروزی، اختلال در متابولیسم چربی ها است که منجر به آترواسکلروز و عواقب قلبی عروقی ناشی از آن می شود (۱۸، ۲۵، ۲۹). در حال حاضر برای درمان اختلال لیپید که در انسان به صورت افزایش تری گلیسرید و کلسترول خون متجلی می شوند، داروهای متعددی از خانواده استاتین ها، فیبرات، پروبوکول، نیاسین و کلستیرامین استفاده می شوند (۹). در دامپزشکی اختلال در متابولیسم لیپیدها به صورت افزایش تری گلیسیرید خون در سگ و گربه (۱۹)، هیپرلیپمی در تک سمی (۳۲، ۳۱)، سندرم کبد چرب در گاو (۱۳)، افزایش چربی در محوطه بطنی طیور (۵) و نیز سندرم کبد چرب هموراژیک و آترواسکلروز در طیور (۳۴) بروز می کند که درمان آنها با تصحیح جیره غذایی و تجویز داروهای کاهنده چربی صورت می گیرد (۳۴، ۳۲، ۳۱، ۱۹، ۹). در این زمینه بررسی های بسیاری در مورد اثرات عوامل کاهنده چربی خون در طب سنتی انجام شده است. (۱۰، ۱۱، ۲۸، ۲۹، ۳۰) و گیاهان بسیاری شناسایی شده اند که دارای اثرات کاهنده بر تری گلیسیرید و کلسترول خون هستند. در بررسی های مختلف اثرات کاهنده چربی زغال اخته (۱۵) زردچوبه (۳۷) دانه های اسفزه (۱۸) درخت مسواک (۳، ۲۰) و سیر (۱۸) و

برخی دیگر از گیاهان نشان داده شده است. بخش های مختلف انجیر خوراکی (*fig*) با نام علمی *Ficus carica* در درمان انواع بیماری ها استفاده شده است. انجیر تازه در رفع سوء هاضمه و یبوست و جوشانده برگ آن در از بین بردن التهاب مجاری تنفس و پوست آن، در درمان اسهال مؤثر است (۴، ۲). عصاره برگ آن دارای اثر ضد کرم (۱۷) ضد سرطان (۳۳) کاهش دهنده قند خون (۳۵، ۳۰، ۱۰) کاهش دهنده تری گلیسیرید خون (۲۸) کاهش دهنده کلسترول خون (۱۱) و ضد پاپیلوماتوز پستان گاو (۲۲) است. در سال ۱۹۹۹، Perez و همکاران، اثر جوشانده برگ انجیر را بر کاهش ترشح تری گلیسیرید پلازما در شرایط Post Prandial (۲۸) و اسدی و همکاران در سال ۲۰۰۶ اثر شیرابه (Latex) انجیر را بر کاهش ترشح و محتوای تری گلیسیرید در جوجه گوشتی در مدل Slice culture کبد نشان دادند (۵).

اگر چه در مطالعات فوق، تاثیر مفید برگ و شیرابه انجیر بر پارامترهای لیپیدی نشان داده شد، اما جزء یا اجزای مؤثر در این ارتباط مشخص نشدند. از این رو، در این مطالعه اثر عصاره های مختلف برگ انجیر بر ترشح و محتوای تری گلیسیرید در کشت سلول HepG2 بررسی شد تا با توجه به آزمایش های فیتوشیمیایی انجام شده، گامی در جهت مشخص شدن جزء یا اجزای مؤثر در برگ انجیر که در کاهش

تری گلیسیرید نقش دارند برداشته شود.

مواد و روش کار

الف: جمع آوری برگ

برگ انجیر در چهار نوبت در تیر ماه سال ۱۳۸۴ از سه درخت انجیر در مؤسسه تحقیقاتی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در جنوب تهران، جمع آوری و در کیسه پارچه ای قرار داده شدند. سپس برگ ها به مدت یک هفته در دمای معمولی و در فضای آزاد، در سایه قرار گرفتند تا به تدریج خشک شدند. طی این مدت برای جلوگیری از بروز فساد، برگ ها در دو روز اول، سه تا چهار بار در روز و در روزهای بعد، یک تا دو بار در روز، زیر و رو می شدند. پس از اینکه برگ ها به طور کامل خشک شدند توسط آسیاب برقی خرد و به پودر تبدیل و سپس در ظروف شیشه ای درب دار نگه داری شدند.

ب: عصاره گیری از برگ و لیوفلیزه کردن عصاره ها

از برگ پودر شده با استفاده از متانول و دستگاه سوکسله مدل HP6-500، عصاره هیدروالکلی (متانولی) موسوم به عصاره تام تهیه و به کمک دستگاه تبخیر دوار مدل Heidolph تا حد امکان تغلیظ شد و سپس عصاره را در پلیت قرار داده تا حلال آن به طور کامل تبخیر شود. برای به دست آوردن عصاره های کلروفرم، ۱۵۰ سانتی متر مکعب کلروفرم و ۵۰ سانتی متر مکعب آب، بر روی عصاره متانولی ریخته و با استفاده از دکانتور، فاز کلروفرمی و آبی آن جدا شد. این کار جمعا سه بار تکرار شد. سپس فاز کلروفرمی توسط دستگاه تبخیر دوار تغلیظ شد و عصاره آن در پلیت قرار گرفت و بعد از تبخیر شدن حلال آن، به عنوان عصاره کلروفرمی در پلیت و فاز آبی آن به عنوان عصاره کلروفرم آبی در بطری نگه داری شدند. برای تهیه عصاره های اتردوپترول و اتردوپترول آبی، عملیاتی که برای تهیه عصاره های کلروفرم انجام شده بود دنبال شد، اما به جای کلروفرم ۱۵۰ سانتی متر مکعب اتردوپترول به عصاره متانولی اضافه شد. عصاره های به دست آمده در یخچال قرار گرفتند و سپس توسط دستگاه لیوفلیزاسیون مدل Epsilon-1-12D شرکت Christ، در پژوهشگاه مهندسی ژنتیک و تکنولوژی زیستی به صورت لیوفلیزه درآمدند. عصاره های لیوفلیزه شده در ورقه آلومینیوم قرار داده شدند و تا زمان آزمایش در فریزر ۷۶- درجه سانتی گراد قرار گرفتند.

ج: آزمایش های فیتو شیمیایی

آزمایش های مقدماتی فیتوشیمیایی بر روی عصاره متانولی به منظور تعیین حضور آلکالوئیدها، ساپونین، تانن، فلاونوئید و گلیکوزید انجام شد (۱).

د: مطالعه در کشت سلول

سلول های HepG2 از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند و پس از کشت در فلاسک های مدل T75 و پس از رسیدن به تراکم معادل ۸۰ درصد، در پلیت های بیست و چهارخانه مدل nunc کشت داده شدند. محیط کشت (DMEM) مورد استفاده، حاوی ۱۰ درصد FBS و یک درصد L گلوتامین بود. در ادامه غلظت های مختلفی از پنج عصاره

متانولی، کلروفرمی، اتردوپترولی، کلروفرم آبی و اتردوپترول آبی تهیه شده به پلیت ها اضافه شدند و طی مطالعه دوز - پاسخ، مقادیر مناسب که فاقد اثر سمی بودند مشخص شدند. سمی بودن دوز، با آزمایش سنجش پروتئین سلول با استفاده از روش Bradford (۸) و رنگ آمیزی سلول با تریپان بلو به منظور اطمینان از مرگ یا حیات سلول مشخص شد. در نهایت معلوم شد که عصاره های کلروفرم و اتردوپترول در مقادیر پایین تأثیری بر ترشح و محتوای تری گلیسیرید ندارند و در مقادیر متوسط و بالا که بر ترشح و محتوای تری گلیسیرید مؤثرند، موجب مرگ سلول می شوند. به این ترتیب این دو عصاره از مطالعه حذف شدند و مقادیر افزایش یافته عصاره متانولی (هیدروالکلی) (۰/۰۳)، ۰/۰۵، ۰/۰۸، میلی گرم بر میلی لیتر (عصاره کلروفرم آبی (۰/۰۷)، ۰/۱، ۰/۱۵، میلی گرم بر میلی لیتر) و عصاره اتر دو پترول آبی (۰/۰۸)، ۰/۱، ۰/۱۳، میلی گرم بر میلی لیتر) به پلیت ها اضافه و در حالت پایه و تحریک شده با گلوکز (۲۸ میکرولیتر) به مدت ۴۸ ساعت در انکو باتور حاوی ۵ درصد CO₂ انکوبه شدند. منظور از حالت پایه وضعیتی است که طی آن به محیط کشت سلول، فقط عصاره با غلظت های مختلف اضافه می شود و منظور از حالت تحریک شده، وضعیتی است که طی آن علاوه بر عصاره با غلظت های مختلف، گلوکز هم اضافه شده است. پس از این مدت پلیت ها از انکوباتور خارج و لپید های موجود در سلول به روش Goldstein (۲۱) و Brown و لپید های موجود در محیط کشت به روش Bligh و Dyer (۶) استخراج شدند. سپس مقدار تری گلیسیرید موجود در سلول و محیط کشت توسط Neri و همکاران (۲۷) سنجش شد. تکرار پذیری نتایج با آزمایش های متعدد مورد بررسی قرار گرفت.

پردازش آماری داده ها

نتایج مطالعه بوسیله آنالیز واریانس یکطرفه (one-way-ANOVA) جهت مقایسه میانگین ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اختلاف بین میانگین ها در آزمایشات مختلف با سطح اطمینان $p < 0.05$ تعیین شد و کلیه عملیات مربوط توسط نرم افزار Sigma stat مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

نتایج آزمایش های فیتو شیمیایی

آزمایش های فیتو شیمیایی که بر روی عصاره متانولی انجام شد نشان داد، که برگ انجیر دارای آلکالوئید ناچیز، مقدار قابل توجهی تانن و مقادیر متوسط فلاونوئید بوده و فاقد ساپونین و گلیکوزید است.

اثر عصاره متانولی بر ترشح تری گلیسیرید در حالت پایه و تحریک شده

همانطور که از نمودار شماره یک مشخص است عصاره متانولی با غلظت های (۰/۰۳، ۰/۰۵، ۰/۰۸، میلی گرم بر میلی لیتر) توانستند موجب کاهش معنادار ($p < 0.001$) در ترشح تری گلیسیرید به ترتیب 1.06 ± 0.26 ، 1.13 ± 0.23 و 1.13 ± 0.23 میلی گرم بر دسی لیتر در مقابل حالت تحریک شده با گلوکز 2.01 ± 0.21 میلی گرم بر دسی لیتر) شوند. در حالی که همین غلظت ها در حالت پایه اثر معنا داری بر ترشح تری گلیسیرید نداشتند.

ترتیب ۳۲۲/۵±۱۹/۴۳، ۳۶۷/۵±۸/۷ و ۳۲۷/۷۵±۹/۵۳ میلی گرم بر دسی لیتر در مقابل حالت تحریک شده با گلوکز (۶۰۹±۷۱/۴۸) گرم بر دسی لیتر) شوند. در حالی که همین غلظت ها در حالت پایه اثر معناداری بر محتوای تری گلیسرید نداشتند.

بحث

امروزه گیاهان بسیاری وجود دارند که در انسان و حیوانات تجربی به جهت اثرشان بر کاهش چربی و اثر ضد آترواسکلروز و ضد دیابتشان مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۳۰، ۲۸، ۲۰، ۱۵، ۱۱، ۱۰). در این ارتباط در مطالعه ای که توسط Perez و همکاران در سال ۱۹۹۹ انجام شد، نشان داده شد که تزریق داخل صفاقی، جوشانده برگ انجیر به موشهای Rat که توسط آمولسیون تری گلیسرید با زنجیر بلند، به هیپرتری گلیسریدمی مبتلا شده بودند، موجب کاهش تری گلیسرید پلاسما شد، اما بر میزان کلسترول اثری نداشت (۲۸). اثر کاهش تری گلیسرید که در این مطالعه بدست آمد، در مطالعه ای که پیش از این توسط Campilo با برگ انجیر انجام شده بود، تایید شد (۱۰). Canal و همکاران نشان دادند که عصاره کلروفومی حاصل از جوشانده برگ انجیر، موجب کاهش کلسترول و همچنین کاهش نسبت کلسترول تام به کلسترول HDL و همچنین کاهش قند خون در موش‌هایی شد که توسط استرپتوزوسین به دیابت مبتلا شده بودند (۱۱). اسدی و همکاران نشان دادند که شیرابه انجیر می‌تواند محتوای تری گلیسرید کبد و همچنین ترشح تری گلیسرید و کلسترول را در کبد جوجه‌ها، به طور معناداری کاهش دهد که این کاهش وابسته به دوز بوده است (۵).

در مطالعه حاضر، نشان داده شده است که عصاره های متانولی، کلروفوم آبی و اتردوپترول آبی توانستند ترشح و محتوای تری گلیسرید را در کبد در حالت تحریک شده با گلوکز، که طی آن تولید و ترشح تری گلیسرید افزایش می‌یابد و شبیه به حالت هیپرلیپیدمیک در موجود زنده است، کاهش دهند و این کاهش در هر دو مورد (ترشح و محتوای تری گلیسرید) سلول های HepG2 معنادار بوده است (نمودارهای ۱ تا ۶). در ارتباط با نقش گلوکز، نشان داده شده است که تولید و ترشح تری گلیسرید در سلول های کبد، بدنبال افزایش کربوهیدرات‌ها افزایش می‌یابد (۱۴). اما عصاره های متانولی، کلروفوم آبی، اتردوپترول آبی نتوانستند در ترشح و محتوای تری گلیسرید، در حالت پایه تغییری ایجاد کنند. این نتیجه با نتایج سایر پژوهش‌ها که نشان می‌دهد اثر کاهندگی برگ و شیرابه انجیر بر لیپیدهای خون در موارد هیپرلیپیدمی (۲۹، ۳۰) و یا در حیواناتی بوده است که توسط استرپتوزوسین به دیابت مبتلا شده و بدین ترتیب میزان گلوکز و به تبع آن، چربی خون افزایش یافته است (۳۰، ۱۱، ۱۰)، هم‌خوانی دارد. در تمام این مطالعات، نحوه اثر کاهندگی انجیر بر چربی مشخص نشد، در این راستا اسدی و همکاران پیشنهاد کردند که برگ درخت انجیر احتمالاً حاوی موادی است که می‌تواند موجب افزایش اثر لیپولیتیک لیپوپروتئین لیپاز پلاسما شود (۵).

در آزمایش‌های فیتوشیمیایی که در این مطالعه بر روی عصاره متانولی صورت گرفت، نشان داده شد که برگ انجیر علاوه بر آلکالوئید به مقدار کم، دارای مقدار متوسطی فلاونوئید است.

اثر عصاره متانولی بر محتوای تری گلیسرید در حالت پایه و تحریک شده

همان‌طور که از نمودار شماره دو مشخص است عصاره متانولی با غلظت های (۰/۰۳، ۰/۰۵، ۰/۰۸، ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر) توانستند موجب کاهش معنادار ($p < 0/001$) در محتوای تری گلیسرید به ترتیب ۲۸۵±۱۹/۸، ۳۲۲/۵±۱۹/۵، ۳۶۷/۵±۹/۷۵، ۳۲۷/۷۵±۹/۵۳ میلی گرم بر دسی لیتر در مقابل حالت تحریک شده با گلوکز (۶۰۹±۷۱/۴۸) گرم بر دسی لیتر) شوند. در حالی که همین غلظت ها در حالت پایه اثر معناداری بر محتوای تری گلیسرید نداشتند.

اثر عصاره کلروفوم آبی بر ترشح تری گلیسرید در حالت پایه و تحریک شده

همان‌طور که از نمودار شماره سه مشخص است عصاره کلروفوم آبی (۰/۰۷، ۰/۰۱، ۰/۱۵، ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر) توانستند موجب کاهش معنادار ($p < 0/001$) در ترشح تری گلیسرید به ترتیب ۱۰۶/۲±۲/۴، ۶۷/۲±۱/۸ و ۶۶/۳±۰/۶۶ میلی گرم بر دسی لیتر در مقابل حالت تحریک شده با گلوکز (۲۰۱±۲/۱) میلی گرم بر دسی لیتر) شوند. در حالی که همین غلظت ها در حالت پایه اثر معناداری بر ترشح تری گلیسرید نداشتند.

اثر عصاره کلروفوم آبی بر محتوای تری گلیسرید در حالت پایه و تحریک شده

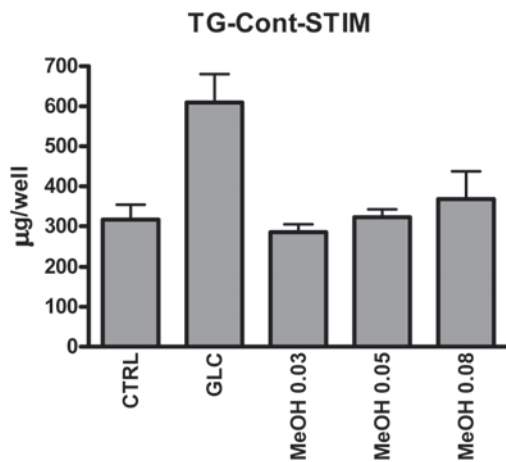
همان‌طور که از نمودار شماره چهار مشخص است عصاره کلروفوم آبی (۰/۰۷، ۰/۰۱، ۰/۱۵، ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر) توانستند موجب کاهش معنادار ($p < 0/001$) در محتوای تری گلیسرید به ترتیب ۳۷۲/۷۵±۵/۷، ۳۲۲/۵±۱۰/۲ و ۳۸۷/۷۵±۵/۹۸ میلی گرم بر دسی لیتر در مقابل حالت تحریک شده با گلوکز (۶۰۹±۷۱/۴۸) گرم بر دسی لیتر) شوند. در حالی که همین غلظت ها در حالت پایه اثر معناداری بر محتوای تری گلیسرید نداشتند.

اثر عصاره اتردوپترول آبی بر ترشح تری گلیسرید در حالت پایه و تحریک شده

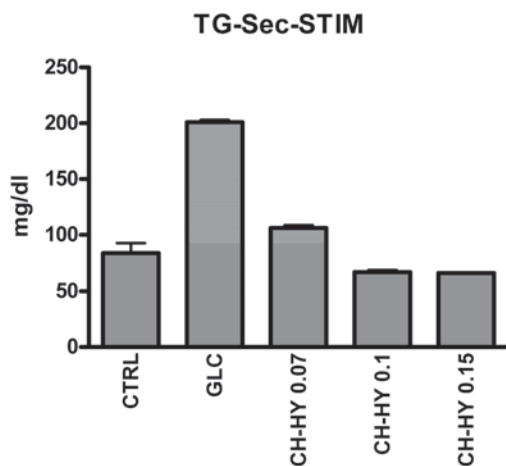
همان‌طور که از نمودار شماره پنج مشخص است عصاره اتر دو پترول آبی (۰/۰۸، ۰/۰۱، ۰/۱۳، ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر) توانستند موجب کاهش معنادار ($p < 0/001$) در ترشح تری گلیسرید به ترتیب ۱۱۴/۲±۴/۸، ۱۱۰/۶۷±۴/۶ و ۱۰۹/۷±۱/۴ میلی گرم بر دسی لیتر در مقابل حالت تحریک شده با گلوکز (۲۰۱±۲/۱) میلی گرم بر دسی لیتر) شوند. در حالی که همین غلظت ها در حالت پایه اثر معناداری بر ترشح تری گلیسرید نداشتند.

اثر عصاره اتردوپترول آبی بر محتوای تری گلیسرید در حالت پایه و تحریک شده

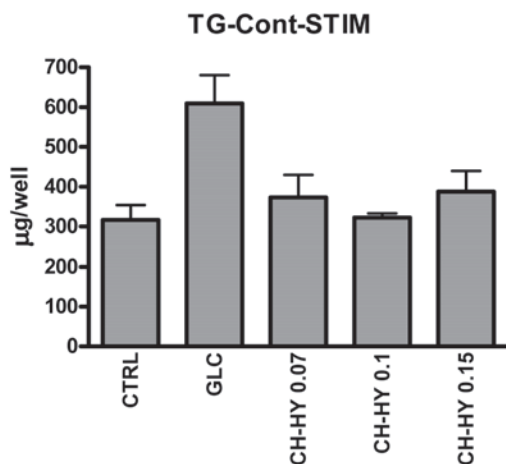
همان‌طور که از نمودار شماره شش مشخص است عصاره اتر دو پترول آبی (۰/۰۸، ۰/۰۱، ۰/۱۳، ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر) توانستند موجب کاهش معنادار ($p < 0/001$) در محتوای تری گلیسرید به



نمودار ۲- اثر غلظت های مختلف عصاره متانولی بر محتوای تری گلیسیرید در حالت تحریک شده

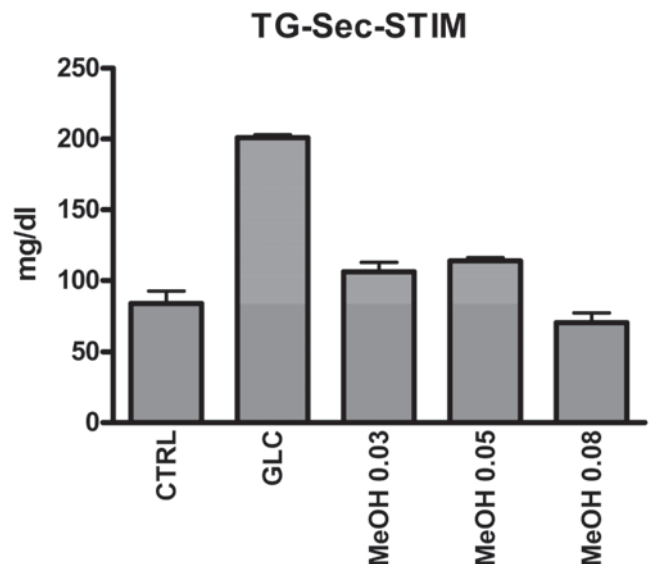


نمودار ۳- اثر غلظت های مختلف عصاره کلوفروم آبی بر ترشح تری گلیسیرید در حالت تحریک شده



نمودار ۴- اثر غلظت های مختلف عصاره کلوفروم آبی بر محتوای تری گلیسیرید در حالت تحریک شده

فلاونوئیدها ترکیبات مختلفی هستند که فلاونول، فلاون، کاتشین و ایزوفلاون ها در این دسته قرار می گیرند و از این گروه، فلاون ها در طیف وسیع تری از گیاهان موجودند. بیشترین فلاونول هایی که در گیاهان شناخته شده اند کوئرستین و کامپفرول هستند (۱۸، ۲۶). نتایج برخی تحقیقات نشان می دهد که فلاونوئید ها در کاستن از خطر بروز بیماری های عروقی نقش عمده ای دارند. در این ارتباط نشان داده شده است که ایزوفلووان حداقل مسئول بروز اثر کاهش دهنده تری گلیسیرید پروتئین سوپا است که توصیه می شود در انسان های در معرض حملات قلبی استفاده شود (۱۶). از طرف دیگر در ساخت، ترشح و انتقال لیپیدها، آنزیم های بسیاری مثل ACAT، FAS، GAT و MTP نقش دارند (۲۵). در این خصوص اثرات مهارت فلاونوئیدها مثل نارینجین موجود در میوه گریپ فروت بر آنزیم های DGAT، ACAT، MTP و HMG-CoA ردوکتاز گزارش شده است (۲۳، ۱۶، ۷). همچنین اثرات کاهنده فلاونوئید xanthohumols که یک پلی فنول موجود در گیاه رازک است بر ترشح apoB در سلول های HepG2 به کاهش فعالیت MTP، DGAT نسبت داده می شود (۷، ۱۲، ۳۶). یکی از آنزیم های کلیدی که در ساخت اسید چرب دخالت دارد FAS است که مهار آن توسط فلاونوئید موجب کاهش تولید اسید چرب و به دنبال آن کاهش ساخت تری گلیسیرید می شود (۲۴). شاهد دیگر بر اثر مهارت فلاونوئید، toxifolin موجود در گیاه کنگر است که موجب مهار ترشح تری گلیسیرید و همچنین غلظت داخل سلولی آن در سلول های HepG2 و در ضمن با اثر مهارت بر آنزیم های DGAT1 و DGAT2، موجب کاهش توآمان تری گلیسیرید در داخل سلول و فضای شبکه آندوپلاسمی می شود (۱۳).



نمودار ۱- اثر غلظت های مختلف عصاره متانولی بر ترشح تری گلیسیرید در حالت تحریک شده

- 3 - acyl-CoA-Cholesterol acyl transferase
- 4 - microsomal triglyceride transfer protein
- 5- hydroxyl-methyl Glutaryl Coenzyme A reductase

منابع مورد استفاده

۱- ربیعی، مریم. (۱۳۷۷): بررسی فیتوشیمیایی برگ گیاه جینکو بیلوبا و تهیه فرآورده های آرایشی و بهداشتی از آن. پایان نامه دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، سال تحصیلی ۷۷-۷۶. پایان نامه ۳۷۹۶. صفحات ۶۲-۵۹.

۲- زرگری، علی. (۱۳۷۵): گیاهان دارویی. جلد چهارم، چاپ ششم، انتشارات دانشگاه تهران، صفحات: ۴۴۱-۴۴۷.

۳- مظفریان، ولی الله (۱۳۷۷): فرهنگ نام های گیاهان دارویی. چاپ دوم، انتشارات فرهنگ معاصر، تهران، اکثر صفحات.

4- Ahmed, W., A.Q., Khan and Malik, A. (1998): Two triterpens from the leaves of *Ficus carica*. Plant Med., 54, 481.

5- Asadi, F., Pourkabir, M., Maclaren, R. and Shahriari, A. (2006): Alteration to lipid parameters in response to Fig tree (*Ficus carica*) leaf extract in chicken liver slices. Turk. J. Vet. Ani. Sci. 30: 315-318.

6- Bligh and Dyer (1959): Lipid extraction from media . Can. J. Biochem. Physio. 37:911.

7- Borradaile, N.M., deDreeu, L.E., Barrett, P.H., Behrsin, C.D. and Huff, M.W. (2003): Hepatocyte apoB- containing lipoprotein secretion is decreased by the grape fruit flavonoid, naringenin via inhibition of MTP-mediated microsomal triglyceride accumulation. Biochemistry 42: 1283-91.

8- Bradford, M. (1976): A rapid and sensitive method for the quantitation of protein utlising the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72, 245.

9- Brunton, Laurence L. Lazo, John, Parker and Keith L. (2006): Goodman and Gillman, S. the Pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. McGraw hill. pp: 948-61.

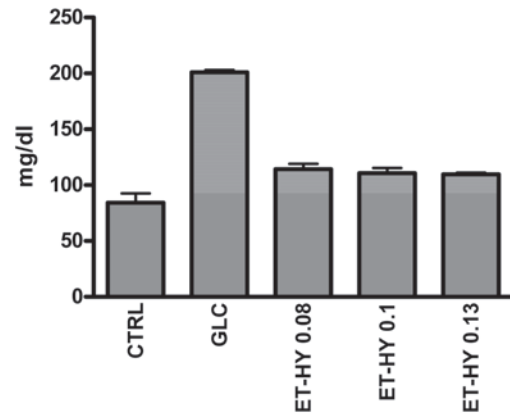
10- Campillo, J.E., Torres, M.D., Dominguez, E., Romero, A. and Perez, C. (1994): *Ficus carica* Leaf administration reduces hypertriglyceridemia in streptozocin diabetic Rats. Diabetologia: 37 supp 1, A213.

11- Canal, J.R., Torres, M.D., Romero, A. and Perez, C. (2002). A chloroform extract obtained from a decoction of *Ficus carica* leaves, improve the chlosterolaemia of rats With streptozocin-induced diabetes. Act. Physio. Hung 87 71-76.

12- Casachi A., Maiyoh, G.K., Rubio, B.K., LI, R.W., Adeli, K. and Theriault, A.G. (2004): The Chalcone xanthohumol inhibit triglyceride and apolipoprotein B secretion in HepG2 cell. J. Nutr. 134:1340-6.

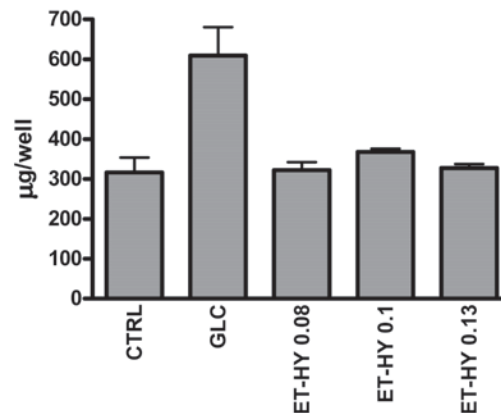
13- Caschi A., Rubio, B.K., Maiyoh, G.K. and Theriault, A.G.

TG-Sec-STIM



نمودار ۵- اثر غلظت های مختلف عصاره اتردوپترول آبی بر ترشح تری گلیسیرید در حالت تحریک شده

TG-Cont-STIM



نمودار ۶- اثر غلظت های مختلف عصاره اتردوپترول آبی بر محتوای تری گلیسیرید در حالت تحریک شده

نتیجه گیری و پیشنهاد

بر اساس یافته های محققین فوق، در مورد اثر فلاونوئیدها در کاهش تری گلیسیرید، به نظر می رسد با توجه به شواهد موجود در آزمایشات فیتوشیمیایی و مقدار نسبتا قابل توجه فلاونوئید در عصاره های مورد استفاده، فلاونوئیدها می توانند در کاهش تولید و ترشح تری گلیسیرید مؤثر باشند و به این ترتیب ممکن است بتوان از برگ انجیر، جهت کاهش تری گلیسیرید استفاده کرد. با این حال در خصوص حضور فلاونوئیدها در عصاره های مختلف مورد استفاده و نوع فلاونوئیدهای موجود و همچنین ارتباط مقدار فلاونوئیدها و شدت اثر این عصاره ها، لازم است تحقیقات بیشتری صورت گیرد.

پاورقی ها

- 1 - Fatty acid synthase
- 2 - diacyl glycerol acyl transferase

- fect of quercetin and rutin on serum and hepatic lipid concentration feed steroid extraction and serum Antioxidant properties J. Health. Sci., 46:229-40.
- 27- Neri Bruce, P. and Frings Christopher, S. (1973): Improved method for determination of triglyceride in serum. Clin-Chem 19:1201-2.
- 28- Perez, C., Canal, J.R., Campillo, J.E., Romero, A. and Torres, M.D. (1999): Hypotriglyceridemic activity of *Ficus carica* leaves in experimental hypertriglyceridemic rats. Phyto. Res. B: 188-91.
- 29- Perez, C., Canal, J.R., Romero, A. and Torres, M.D. (1999): Experimental hypertriglyceridemia and hypercholesterolaemia in rats. Acta Physiol Hung. 86(1): 57-68.
- 30- Perez, C., Canal, J.R. and Torres, M.D. (2003): Experimental diabetes treated with *Ficus carica*: Effect on oxidative stress parameters. Acta Diabetol Mar: 40(1): 3-8.
- 31- Radostits Otto, M., Gayclive, C., Hincheliffkennethw, W. and Constable, Peter, D. (2007): Veterinary medicine 10th ed Saunder, pp: 50, 267, 324, 1427.
- 32- Reed Stephan, M., Bayly Warwick, M. and Sellon Debrac (2004): Equine internal medicine 2th ed Saunders, 979-81.
- 33- Rubnov, S.Y., Kashman, R., Rabinowitz, M., Schlesinger, M. and Mcchoulam, R. (2000): Suppressor of cancer cell proliferation from fig (*Ficus Carica*)resin isolation and structure elucidation. J.Nut.Prod 64,993-6.
- 34- Saif, Y.M., Barnes, H.J., Glisson, J.R., Fadly, A.M., McDougald, I.R. and Swayen, D.E. (2003): Disease of poultry. 11th ed. Blackwell publishing Company. pp: 1079-84.
- 35- Serraclara, A.F., Hawkins, C., Perez, C., Dominguez, E., Campillo, J.E. and Torres, M.D. (1998): Hypoglycemic action of an oral fig-leaf decoction. In type-1 diabetic patients Dia. Res. Cli. Pra, 39: 19-22.
- 36-Tabata, N., Ito, M., Tomodo, H. and Omura, S. (1997): Xanthohumols diacylglycerol acetyltransfrase inhibitor Homulus lupulus. Phytochemistry 46:683-87.
- 37- Yansi,s, Imaizumi, K. (1991): Effect of Indonesian medicinal plants *Curcuma xanthorrhiza* Roxb, on the level of serum glucose and triglyceride, fatty acid desaturation bile acid excretion in streptozocin-induced diabetic rats. Agr. Biol. Chem: 55 supp 12, 3005-3010.
- (2004): Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase (DGAT) and microsomal triglyceride Transfer protein (MTP) by the flavonoid, toxifolin, in HepG2 cell: Potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion. Atherosclerosis 176:247-53.
- 14- Cianflone, K., Dahan, S., Monge, J.C. and Sniderman A.D. (1992): Phatogenesis of carbohydrate-induced hypertriglyceridemia using HepG2 cells as a model system. Arterioscler Thromb, 12:271-7.
- 15- Cignarella, A., Nastasi, M., Caralli, E. and Puglisi, L. (1996): Novel lipid-lowering properties of vaccinium mytillus L.leaves, atraditional antidiabetic treatment, in several model of rats dyslipidaemic:a comparison with ciprofibrate. Thromb Res Dec. 1:84 (5) 311-22.
- 16- Cook, N.C. and Samrnan, S. (1996): Flavonoid-chemistry-metabolism cardio protective effects and dietary sources. J. Nut., Biochem. 7:66-76.
- 17- De-Amorin. A.H., Borba, H.R., Carauta Lopes, D. and Kaplan, M.A. (1999): Anthelmintic activity of the latex of *Ficus carica* .J. Ethnopharm, 64: 255-258.
- 18- Evans, William Charles (2002): Trease and evana pharmacognosy 2002 15th ed. pp: 214-248.
- 19- Ettinger Stephenj (2005): Textbook of veterinary internal medicine disease of the Dog and cat.6th ed Elsevier-Saunders, pp: 592-95,1156-58.
- 20- Galati, E.M., Monforte, M.T., Forestieri, A.M., Miceli, N., Bader, A., Trorato, A. (1999): *Salvadora persica* L: Hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemic in rat . phytomedicine, Jui: 6(3): 181-5.
- 21- Goldstein and Brown (1983): Lypid extraction from cultured HepG2 cells. Methods hn enzymology 98:241-261.
- 22- Hemmatzadeh, F., Fatemi, A. and Amini, F. (2003): Therapeutic effect of fig tree latex on bovine papillomatosis. J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. public health 50: 473-76.
- 23- Lee, M.K., Moon, S.S., Lee, S.E., Bok, S.H., Jeong, T.S., Park, Y.B. and Choi M.S. (2003): Naringenin,7- o – cetyl ether as inhibitor of HMG-Co reductase and modulator of plasma and hepatic lipids in high cholesterol-feed rats 6:11(3):393-8.
- 24- Li, B.H, Max, F., Wang, Y. and Tian, W. (2005): Structure –activity relationship of polyphenol that inhibit fatty acid synthase. J. Biochem (Tokyo) 138:679-85.
- 25- Murray Robert, K., Granner Darly, K. and Rodwell Victor, W. (2006): Harper's illustrated biochemistry 27th ed. MacGrawHill-LANGE most of the pages.
- 26- Nakamara, Y., Susumu, I. and Yasuhide, T. (2000): Ef-

■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■