

کاهش و پس‌رفت ضایعات آترواسکلروزی به‌وسیله عصاره هیدروالکلی گیاه گل‌راعی (*Hypericum perforatum L.*) در خرگوش‌های هایپرکلسترولمیک

نجمه کبیری^{۱*}، صدیقه عسگری^۲ و پروش رحیمی^۳

*- نویسنده مسئول، کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

پست الکترونیک: kabir_s97@yahoo.com

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

تاریخ پذیرش: دی ۱۳۸۹

تاریخ اصلاح نهایی: آبان ۱۳۸۹

تاریخ دریافت: تیر ۱۳۸۹

چکیده

پس‌رفت و توقف ضایعات آترواسکلروز یک هدف اساسی برای بیماران می‌باشد. آنتی‌اکسیدان‌ها و ترکیب‌های هایپولیپیدمیک منجر به توقف پیشرفت آترواسکلروز و موجب پس‌رفت آترواسکلروز می‌شوند. در این مطالعه لیپیدهای سرم و تغییرات آترواسکلروزی بعد از مصرف عصاره گل‌راعی (*Hypericum perforatum L.*) در طی درمان در خرگوش‌های هایپرکلسترولمی بررسی شده‌است. خرگوش‌ها به‌طور تصادفی در ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه اول با رژیم غذایی استاندارد به مدت ۷۵ روز، گروه دوم با رژیم پرکلسترول (کلسترول ۱٪ وزن غذا) به مدت ۷۵ روز، خرگوش‌ها در گروه ۳ و ۴ برای ۴۵ روز رژیم پرکلسترول ۱٪ و پس از آن به ترتیب در گروه سوم رژیم معمولی و گروه چهارم عصاره گل‌راعی (۱۵۰ mg/kg.bw) به مدت ۳۰ روز دریافت نمودند. نمونه خون در ابتدا، ۴۵ روز و بعد از ۷۵ روز برای اندازه‌گیری لیپیدهای سرم جمع‌آوری گردید. در پایان مطالعه، آئورت نیز برای بررسی پلاک‌های آترواسکلروزی برداشته شد. در این مطالعه غلظت کلسترول، TG، LDL-C و همچنین AI کاهش و سطح HDL-C در گروه III-IV افزایش یافت، ولی کاهش لیپیدهای سرم و تغییرات آترواسکلروزی در گروه IV در مقایسه با گروه III در طی درمان کاهش بیشتری داشته‌است. نتایج نشان داد که رژیم معمولی به دنبال رژیم پرکلسترول موجب تسریع آترواسکلروز با وجود کاهش لیپیدهای سرم می‌شود. درمان با عصاره گل‌راعی به دنبال رژیم پرکلسترول از پیشرفت آترواسکلروز جلوگیری می‌کند، که احتمالاً با کاهش ریسک فاکتورها و سازوکارهای آنتی‌اکسیدانی که موجب درمان آترواسکلروز می‌شوند، ارتباط دارد. بنابراین کاهش ضایعات آترواسکلروز احتمالاً در ارتباط با کاهش فشارهای اکسیداتیو می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آترواسکلروز، درمان، گل‌راعی (*Hypericum perforatum L.*)، خرگوش.

مقدمه

مطالعات نشان داده‌اند که هایپرکلسترومی، به‌ویژه افزایش غلظت کلسترول LDL، منجر به توسعه آترواسکلروز می‌شود (Stamler *et al.*, 1986)؛ همچنین بین کلسترول HDL (Shepherd *et al.*, 1995) پلاسما و بیماری قلب و عروق ارتباط وجود دارد (Gordon & Rifkind, 1989). شواهد نشان می‌دهد که LDL اکسیده شده نقش اساسی در پیشرفت آترواسکلروز دارد (Steinberg *et al.*, 1989).

LDL اکسیده شده توسط ماکروفاژها و عضله صاف جذب شده منجر به شکل‌گیری رگه‌های چربی در سلول‌ها می‌شود که یک رویداد مهمی در ابتدای شکل‌گیری آترواسکلروز می‌باشد. این ضایعات عروقی منجر به تجمع مقدار زیادی لیپید مانند کلسترول استر می‌گردد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بهبود در غلظت LDL و HDL کلسترول و توقف اکسیداسیون LDL احتمالاً منجر به پیشگیری از ضایعات آترواسکلروز می‌شود (Zhan & Ho, 2005; Baba *et al.*, 2007).

مطالعات در مدل‌های حیوانی و انسانی نشان می‌دهد که مصرف پلی‌فنول‌ها باعث کاهش غلظت کلسترول LDL و حساسیت LDL به اکسیداسیون و افزایش غلظت کلسترول HDL می‌گردند (Ikeda *et al.*, 1992; Arts *et al.*, 2002; Fuhrman & Aviram, 2001; Hertog *et al.*, 1993; Knekt *et al.*, 1996).

گیاه گل راعی یا هوفاریقون با نام علمی *Hypericum perforatum* L. و اسامی انگلیسی St John's Wort و اسامی فارسی علف چای، هزارچشم، گل تره و گل شهناز از خانواده Hypericaceae می‌باشد و به‌عنوان یک گیاه شناخته‌شده

در درمان افسردگی می‌باشد و حاوی ترکیب‌های هایپرسیسین، پسودوهایپرسیسین، هایپرفورین، کوئرستین و کاتشین می‌باشد و کوئرستین به‌عنوان یک ترکیب ضد فشارخون شناخته شده است (قاسمی دهکردی، ۱۳۸۱؛ صمصام شریعت، ۱۳۷۴). مطالعات فیتوشیمیایی نشان داده که گل راعی سرشار از فلاونوئیدها و دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (Zou *et al.*, 2004). در این مطالعه به بررسی توانایی عصاره هیدروالکلی گل راعی در کاهش تشکیل پلاک آترواسکلروزی و توانایی در رگرسیون ضایعات آترواسکلروزی در خرگوش‌های هایپرکلسترومی به‌وسیله بررسی لیپیدهای سرمی و ضایعات آترواسکلروزی پرداخته شد.

مواد و روشها

آماده‌سازی گیاه

گیاه گل راعی از مرکز تحقیقات کشاورزی و منابع طبیعی استان اصفهان تهیه و جنس و گونه این گیاه توسط هرباریوم دانشکده علوم اصفهان مورد تأیید قرار گرفت. نمونه در هرباریوم دانشگاه اصفهان با شماره ۱۳۶۴۸ ذخیره شده است.

تهیه عصاره هیدروالکلی

بخش‌های هوایی گیاه به مدت ۱۰ روز در دمای اتاق خشک شد و بعد توسط آسیاب برقی به‌صورت پودر در آورده شد. سپس ۱۰۰ گرم از پودر گیاه گل راعی در اتانول ۹۶٪ به مدت ۷۲ ساعت خیس شد و پس از فیلتر، توسط دستگاه تقطیر در خلأ تغلیظ گردید. محلول غلیظ شده در سه مرحله (یک‌بار با ۱۰۰ میلی‌لیتر و دو بار با ۵۰ میلی‌لیتر کلروفرم) دکانته شد. سپس محلول بدست‌آمده از آخرین مرحله درون ظرفی

عصاره گل راعی (150mg/kg.bw) به مدت ۳۰ روز دریافت نمودند.

اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی

قبل از شروع مطالعه، ۳۰ و ۴۵ روز خرگوش‌ها برای ۱۲ ساعت در حالت ناشتا قرار گرفتند. سپس نمونه خون از رگ میانی گوش جهت بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی گرفته شد. نمونه خون در ۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد. کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، LDL-کلسترول و HDL-کلسترول با استفاده از کیت‌های آنزیمی زیست شیمی و توسط دستگاه Hitachi Automatic Analyzer 902 اندازه‌گیری شد. اندیس آتروژنیک از طریق فرمول $AI = LDL-C/HDL-C$ محاسبه شده است.

بررسی میزان تشکیل پلاک آترواسکلروزی در آئورت

بعد از خون‌گیری، در پایان دوره خرگوش‌ها به وسیله کلروفورم بیهوش و پس از شکافتن قفسه سینه، آئورت خارج شد و با محلول سرم فیزیولوژیک شسته و بعد برای آماده‌سازی جهت مراحل دیگر در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. مقاطع تهیه شده از آئورت به روش هماتوکسیلین-اٹوزین رنگ‌آمیزی شد. معیار درجه‌بندی پلاک آترواسکلروتیک، Chekanov بود که در این تقسیم‌بندی اندازه پلاک نسبت به ضخامت مدیا توسط میکرومتر سنجیده و در یک مقیاس ۴-۱ تعیین شد (Chekanov, 2003).

ریخته شد و تحت دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد و شرایط سترون‌شده خشک گردید. پودر خشک از آخرین مرحله بدست آمده در بطری شیشه‌ای تیره در ۴ درجه سانتی‌گراد نگه‌داشته شد (Eseyin et al., 2007).

مقدار فلاونوئیدهای گیاه با روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۴۲۵ نانومتر و مقدار آنتوسیانین‌ها نیز با روش اسپکتروفتومتری و در طول موج ۵۳۵ نانومتر مورد ارزیابی قرار گرفتند (قاسمی دهکردی، ۱۳۸۱).

گروه‌بندی و تیمار خرگوش‌ها

تعداد ۲۰ خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزیلندی با وزن متوسط $2000\text{g}-1700\text{g}$ از مؤسسه رازی کرج خریداری و به لانه حیوانات دانشکده علوم انتقال یافتند. به منظور تطابق با محیط، خرگوش‌ها به مدت دو هفته تحت رژیم پایه و شرایط استاندارد از لحاظ نور (۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی)، رطوبت نسبی (۷۰٪-۴۰٪) و درجه حرارت (دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند. خرگوش‌ها در این مدت با رژیم استاندارد Super Fosskorn تهیه شده از انستیتو پاستور تغذیه شدند. هر ۱۰۰۰ گرم از Super Fosskorn شامل ۱۴۰ گرم پروتئین، ۱۵۰ گرم فیبر و ۳۰ گرم آب می‌باشد.

سپس خرگوش‌ها به‌طور تصادفی در ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه اول با رژیم غذایی استاندارد به مدت ۷۵ روز، گروه دوم با رژیم پرکلسترول (کلسترول ۱٪ وزن غذا) به مدت ۷۵ روز، خرگوش‌ها در گروه ۳ و ۴ برای ۴۵ روز رژیم پرکلسترول ۱٪ و پس از آن به ترتیب در گروه سوم رژیم معمولی و گروه چهارم

آنالیز آماری

نتایج به صورت $Mean \pm SD$ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای بررسی نتایج بیوشیمیایی و مقایسه میانگین گروه‌های آزمایشی از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس ANOVA و سپس از آزمون دانکن استفاده شد و $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید. کلیه نمودارهای مربوطه نیز در برنامه نرم افزاری Excel رسم شد.

نتایج

میزان فلاونوئیدها و آنتوسیانین‌ها

به ازای هر ۱۰۰ گرم پودر گیاه گل راعی به‌طور متوسط $0/033 \pm 8/33$ گرم پودر عصاره هیدروالکلی گل راعی بدست آمد. نتایج نشان داد که میزان فلاونوئیدهای موجود در گل راعی $0/0031 \pm 0/435\%$ فلاونول بر مبنای هیپروزید می‌باشد. میزان آنتوسیانین‌های موجود در گل راعی $0/99 \pm 2/299$ آنتوسیانین‌های تام بر حسب میلی‌گرم در ۱۰۰ گرم نمونه می‌باشد.

فاکتورهای بیوشیمیایی

در ابتدای دوره در میانگین لیپیدهای سرم در بین گروه‌های مورد مطالعه تغییر معنی‌داری وجود ندارد (شکل ۱).

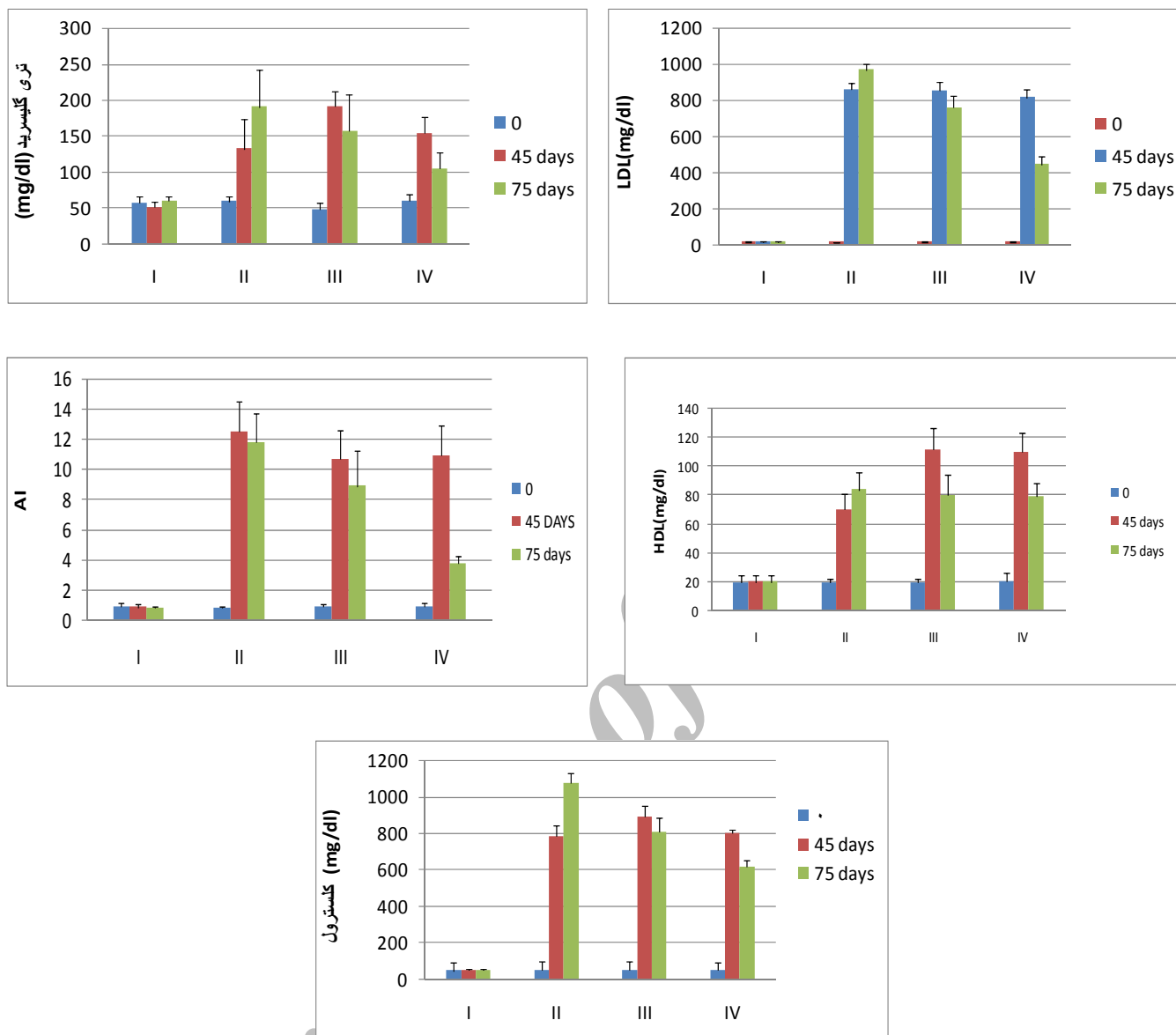
در گروه‌های دارای رژیم پرکلسترول (گروه ۲، ۳ و ۴) بعد از ۴۵ روز افزایش معنی‌داری در غلظت کلسترول، TG، LDL-C، HDL-C، و AI در مقایسه با گروه ۱ و ابتدای دوره دیده می‌شود (شکل ۱).

در گروه دارای رژیم پرکلسترول (گروه ۲) بعد از ۷۵ روز افزایش معنی‌داری غلظت کلسترول، TG، HDL-C، LDL-C و AI در مقایسه با گروه ۱ و ابتدای دوره دیده می‌شود (شکل ۱).

کاهش معنی‌داری در غلظت کلسترول، TG، HDL-C، LDL-C و AI در گروه ۳ و ۴ در مقایسه با گروه ۲ در پایان دوره وجود داشت (شکل ۱).

در پایان دوره در گروه دارای رژیم معمولی در طی ۳۰ روز (گروه ۳) میزان کلسترول، TG، HDL-C، LDL-C و AI در مقایسه با گروه ۲ کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (شکل ۱).

سطح لیپیدهای سرم (کلسترول، TG، LDL-C و همچنین AI) در طی درمان با عصاره هیدروالکلی گیاه گل راعی به همراه رژیم معمولی (گروه ۴) کاهش معنی‌دار و همچنین سطح HDL-C افزایش معنی‌داری را در مقایسه با گروه ۳ نشان می‌دهد (شکل ۱).



شکل ۱- تغییرات لیپیدهای سرم در ۴ گروه در ابتدا، ۴۵ روز و ۷۵ روز

I: گروه نرمال تیمار شده با رژیم معمولی به مدت ۷۵ روز

II: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۷۵ روز

III: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۴۵ روز و سپس رژیم معمولی به مدت ۳۰ روز

IV: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۴۵ روز و سپس عصاره گل راعی (۱۵۰mg/kg.bw) به مدت ۳۰ روز

کلسترول، LDL-C، HDL-C، TG، AI: شاخص آتروژنیک $AI = LDL-C/HDL-C$ ($p < 0.05$)

a: معنی‌دار بودن بین گروه‌های تیمار شده با رژیم معمولی III و گروه تیمار شده با عصاره گل راعی گروه IV نسبت به گروه II بعد از ۷۵ روز ($p < 0.05$)

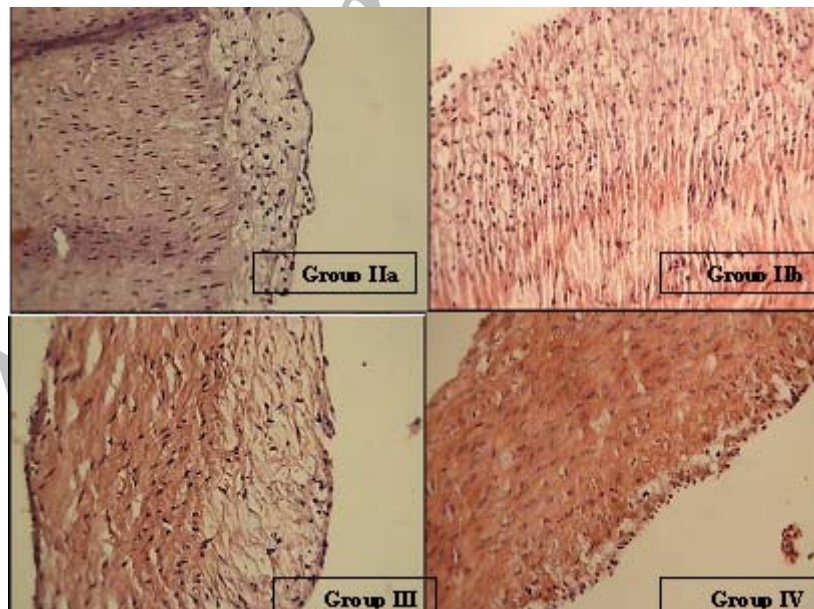
b: معنی‌دار بودن بین گروه تیمار شده با عصاره گل راعی گروه IV نسبت به گروه III بعد از ۷۵ روز

هر ستون انحراف معیار \pm میانگین را (Mean \pm SD) نشان می‌دهد.

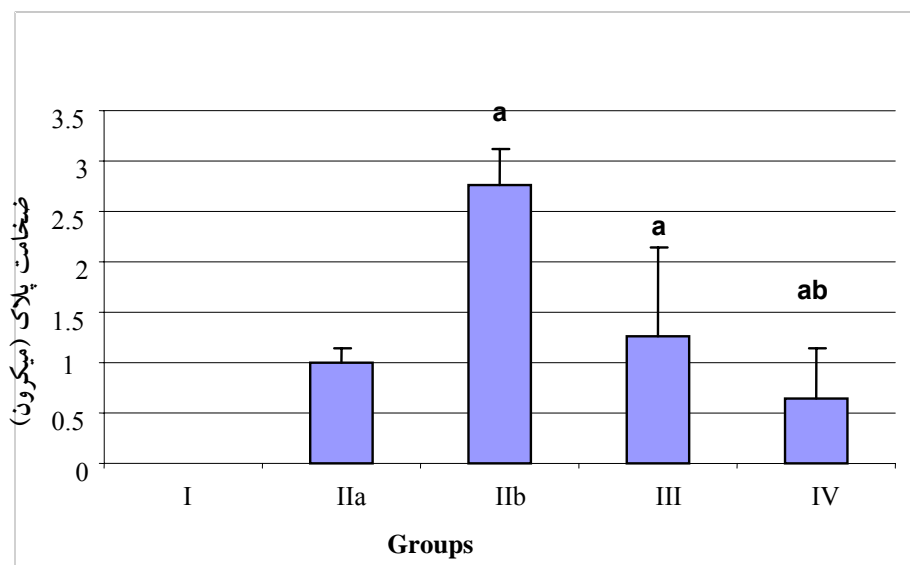
تغییرات آترواسکلروزی در آنورت

نتایج بافت‌شناسی نشان می‌دهد که در گروه تیمار شده با رژیم معمولی رگ کاملاً طبیعی است و هیچ‌گونه ضایعه‌ای در اینتیمای و مدیا دیده نمی‌شود. درجه پلاک آترواسکلروزی در گروه تیمار شده با کلسترول ۱٪ (گروه ۲) برای ۴۵ روز (0.1222 ± 0.01) و بعد از ۷۵ روز (0.35355 ± 0.276) به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه ۱ افزایش یافته‌است و پلاک‌های آترومی قابل تشخیص می‌باشند. در گروه تیمار شده با رژیم معمولی در مرحله درمان برای ۳۰ روز به دنبال رژیم پرکلسترول ۱٪ برای ۴۵ روز (گروه ۳) درجه پلاک (0.87368 ± 0.266) در مقایسه با درجه پلاک (0.35355 ± 0.276) گروه ۲ بعد از ۷۵ روز کاهش معنی‌داری داشته‌است. در طی درمان با عصاره گل راعی

برای ۳۰ روز به دنبال رژیم پرکلسترول ۱٪ برای ۴۵ روز (گروه ۴) درجه پلاک (0.494 ± 0.65) در مقایسه با درجه پلاک (0.35355 ± 0.276) گروه ۲ بعد از ۷۵ روز کاهش معنی‌داری داشته‌است. همچنین درجه پلاک (0.494 ± 0.65) در گروه ۴ در مقایسه با درجه پلاک (0.87368 ± 0.266) گروه ۳ در طی درمان کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. نتایج در این تحقیقات نشان داد که فرایند آترواسکلروز در طی درمان با رژیم معمولی ادامه داشته‌است. همچنین رژیم معمولی به همراه عصاره هیدروآلکلی گل راعی موجب درمان آترواسکلروز می‌شود (شکل ۳). نتایج هیستولوژی در شکل ۲ نشان داده شده‌است.



شکل ۲- ضخامت پلاک با بزرگنمایی $40\times$ در گروه‌های مورد مطالعه



شکل ۳- ضخامت پلاک در گروه‌های مورد مطالعه

I: گروه نرمال تیمار شده با رژیم معمولی به مدت ۷۵ روز

IIa: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۴۵ روز

IIb: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۷۵ روز

III: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۴۵ روز و سپس رژیم معمولی به مدت ۳۰ روز

IV: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۴۵ روز و سپس عصاره گل راعی (۱۵۰ mg/kg.bw) به مدت ۳۰ روز ($p < 0.05$)

a: معنی‌دار بودن بین گروه‌های تیمار شده با رژیم معمولی III و گروه تیمار شده با عصاره گل راعی IV نسبت به گروه II بعد از ۷۵ روز ($p < 0.05$)

b: معنی‌دار بودن بین گروه تیمار شده با عصاره گل راعی IV نسبت به گروه III بعد از ۷۵ روز

هر ستون انحراف معیار \pm میانگین را (Mean \pm SD) نشان می‌دهد.

بحث

مطالعه حاضر نشان داده‌است که رژیم غذایی با کلسترول بالا (۱٪) در طی ۴۵ روز منجر به افزایش سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-کلسترول و LDL-کلسترول در خرگوش‌ها می‌شود. تحقیقات مشابه نشان داده که رژیم غذایی پرکلسترول (۵/۰٪) در طی ۲ ماه موجب افزایش سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-کلسترول و LDL-کلسترول می‌شود (Prasad, 2008).

نتایج در این تحقیق نشان داد که استفاده از عصاره در طی دوره رگرسیون منجر به کاهش سطح کلسترول،

تری‌گلیسرید، LDL-کلسترول و افزایش HDL-کلسترول می‌شود، بنابراین عصاره هیدروالکلی گل راعی به‌طور معنی‌داری دارای اثر آنتی‌هایپرلیپیدمیک و آنتی‌آتروژنیک می‌باشد و موجب آغاز کاهش ضایعات آترواسکلروزی در مدل‌های حیوانی می‌شود.

اخیراً مشخص شده که آنتوسیانین‌ها دارای ترکیب‌های فیتوشیمیایی مهم با فعالیت زیادی مانند آنتی‌اکسیدان می‌باشند، همچنین مشخص شده‌است که آنتوسیانین‌ها اثر مؤثری در سلامتی عروق قلبی دارند (Wang et al., 2007). گیاه گل راعی حاوی آنتوسیانین‌ها (پیگمان‌های

مقایسه با گروه ۴ می‌شود. Prasad (۲۰۰۸) نشان داد که با وجود کاهش در سطح کلسترول سرم در خرگوش‌های دارای رژیم معمولی به دنبال رژیم پرکلسترول سطح MDA در آئورت کاهش نیافت. بنابراین یک احتمال که می‌توان این مسئله را توجیه کرد این است که رژیم معمولی نمی‌تواند کلسترول موجود در بافت آئورت را کاهش دهد. بنابراین کلسترول موجود در بافت آئورت منجر به افزایش تولید MDA و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در آئورت می‌شود (Prasad, 2008).

در مرحله رگرسین در این مطالعه نشان داده شده که عصاره هیدروالکلی گل راعی به دنبال رژیم پرکلسترول سبب کاهش ضایعات آترواسکلروز آئورت در گروه ۴ در مقایسه با گروه ۳ می‌شود. کاهش در پیشرفت و رگرسین آترواسکلروز به دلیل کاهش در لیپیدهای سرم نمی‌باشد، زیرا در گروه ۳ با وجود کاهش در سطح لیپیدهای سرم، ضایعات آترواسکلروز پیشرفت داشته‌است. احتمالاً سازوکار منجر به کاهش در پیشرفت و رگرسین آترواسکلروز، کاهش فشارهای اکسیداتیو می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داده‌است که افزایش مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به کاهش بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود و غذاهای سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها نقش مهمی در جلوگیری از بیماری‌های قلبی عروقی دارند (Di Matteo & Esposito, 2003; Gerber et al., 2002).

این مطالعه نشان داد که عصاره هیدروالکلی گل راعی در کاهش ضایعات آترواسکلروز و رگرسین ضایعات مؤثر است، که احتمالاً به دلیل اثر هایپولیپیدمیک و سازوکارهای آنتی‌اکسیدانی است که منجر به اثرهای آنتی‌آرترسکلروز می‌شود.

فلاونوئیدی قابل حل در آب) می‌باشد (Harborne & Williams, 2001).

آنتوسیانین‌ها احتمالاً منجر به دام انداختن اکسیژن فعال در پلاسما و مایع بین دیواره عروق شده، بنابراین از اکسیداسیون LDL-C جلوگیری کرده و به‌عنوان یک جزء آتروژنیک عمل می‌کند (Yamakoshi et al., 1999).

مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داد که در گروه‌هایی که چای سبز مصرف می‌کنند، وجود کاتشین در چای سبز، موجب کاهش وزن بدن و چربی و تنظیم گلوکز شده و در سلامتی قلب و عروق از طریق سازوکارهایی شامل بازدارندگی افزایش و تجمع چربی، کاهش جذب چربی که منجر به کاهش توده چربی، تری‌اسیل‌گلیسرید و اسیدهای چرب و کلسترول در مدل‌های هایپرلیپیدمی می‌شود، مؤثر است (Thielecke & Boschmann, 2009).

Zou و همکاران (۲۰۰۵) گزارش دادند که گیاه گل راعی سرشار از فلاونوئیدهایی است که دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و جمع‌کننده رادیکال‌های آزاد می‌باشد.

مطالعات نشان داده‌است که *Hypericum perforatum* و *Hypericum lysimachioides* دارای اثر هایپرکلسترولمیک می‌باشند (Thielecke & Boschmann, 2009; Hakimoğlu et al., 2007). به تازگی مشخص شده‌است که فلاونوئیدهای موجود در مرکبات مانند گریپ‌فورت و پرتقال موجب کاهش لیپیدها در پلاسما و آترواسکلروز می‌شود. اثر هایپرکلسترولمیک در ارتباط با کاهش HMG-CoA در کبد و فعالیت ACAT می‌باشد (Borradaile et al., 2002; Pignatelli et al., 2006).

رژیم معمولی به دنبال رژیم پرکلسترول با وجود کاهش سطح لیپیدهای سرم در مقایسه با گروه ۲، باز هم منجر به افزایش ضایعات آترواسکلروزی در آئورت در

سپاسگزاری

تحقیق حاضر قسمتی از طرح تحقیقاتی شماره ۸۴۱۴۱ مصوب مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان می‌باشد و قسمتی از آن به صورت پایان‌نامه کارشناسی ارشد در دانشگاه اصفهان انجام شده است. بدین وسیله از کادر محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان جهت انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی و همچنین خانم دکتر پروین محزون‌ی برای انجام کارهای پاتولوژی قدردانی می‌شود.

منابع مورد استفاده

- Fuhrman, B. and Aviram, M., 2001. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, 12(1): 41-48.
- Gerber, M., Boutron-Rault, M.C., Hercberg, S., Riboli, E., Scalbert, A. and Siess, M.H., 2002. Food and cancer: state of the art about the protective effect of fruits and vegetables. *Bulletin du cancer*, 89(3): 293-312.
- Gordon, D.J. and Rifkind, B.M., 1989. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *The New England Journal of Medicine*, 321(19): 1311-1316.
- Hakimoğlu, F., Kizil, G., Kanay, Z., Kizil, M. and Isi, H., 2007. The effect of ethanol extract of *Hypericum lysimachioides* on lipid profile in hypercholesterolemic rabbits and its in vitro antioxidant activity. *Atherosclerosis*, 192(1): 113-122.
- Harborne, J.B. and Williams, C.A., 2001. Anthocyanins and other flavonoids. *Natural Product Reports*, 18(3): 310-333.
- Hertog, M.G., Feskens, E.J., Hollman, P.C., Katan, M.B. and Kromhout, D., 1993. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The Lancet*, 342(8878): 1007-1011.
- Ikeda, I., Imasato, Y., Sasaki, E., Nakayama, M., Nagao, H., Takeo, T., Yayabe, F. and Sugano, M., 1992. Tea catechins decrease micellar solubility and intestinal absorption of cholesterol in rats. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1127(2): 141-146.
- Knekt, P., Jarvinen, R., Reunanen, A. and Maatela, J., 1996. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ*, 312(7029): 478-481.
- Pignatelli, P., Di Santo, S., Buchetti, B., Sanguigni, V., Brunelli, A. and Violi, F., 2006. Polyphenols enhance platelet nitric oxide by inhibiting protein kinase C-dependent NADPH oxidase activation: effect on platelet recruitment. *The FASEB Journal*, 20: 1082-1089.
- Prasad, K., 2008. Regression of hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolaricresinol diglucoside isolated from flaxseed. *Atherosclerosis*, 197(1): 34-42.
- Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I., Isles, C.G., Lorimer, A.R., MacFarlane, P.W., McKillop, J.H. and Packard, C.J., 1995. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. New England Journal of Medicine*, 333(20): 1301-1307.
- Stamler, J., Wentworth, D. and Neaton, J.D., 1986. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease
- قاسمی دهرکردی، ن.، ۱۳۸۱. فارماکوپه گیاهی ایران. انتشارات وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران.
- صمصام شریعت، ه.، ۱۳۷۴. پرورش و تکثیر گیاهان داوریی. انتشارات مانی، اصفهان، ۴۲۰ صفحه.
- Arts, I.C.W., Jacobs Jr, D.R., Gross, M., Harnack, L.J. and Folsom, A.R., 2002. Dietary catechins and cancer incidence among postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study (United States). *Cancer Causes and Control*, 13(4): 373-382.
- Baba, S., Natsume, M., Yasuda, A., Nakamura, Y., Tamura, T., Osakabe, N., Kanegae, M. and Kondo, K., 2007. Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentrations are altered in normo- and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder. *Journal Nutrition*, 137(6): 1436-1441.
- Borradaile, N.M., de Dreu, L.E., Barrett, P.H.R. and Huff, M.W., 2002. Inhibition of hepatocyte apoB secretion by naringenin: enhanced rapid intracellular degradation independent of reduced microsomal cholesteryl esters. *Journal of Lipid Research*, 43(9): 1144-1154.
- Chekanov, V.S., 2003. Low frequency electrical impulses reduce atherosclerosis in cholesterol fed rabbits. *Medical, Science Monitor*, 9(8): 302-309.
- Di Matteo, V. and Esposito, E., 2003. Biochemical and therapeutic effects of antioxidants in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Current Drug Targets-CNS and Neurological Disorders*, 2(2): 95-107.
- Eseyin, O.A., Ebong, P., Ekpo, A., Igboaso, A. and Oforah, E., 2007. Hypoglycemic effect of the seed extract of *Telfairia occidentalis* in rat. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(3): 498-501.

- Perforatum* L. in vitro. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52(16): 5032-5039.
- Zou, Y., Lu, Y. and Wei, D., 2005. Hypocholesterolemic effects of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. in rats fed a cholesterol-rich diet. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53(7): 2462-2466.
 - Wang, Q., Han, P., Zhang, M., Xia, M., Zhu, H., Ma, J., Hou, M., Tang, Z. and Ling, W., 2007. Supplementation of black rice pigment fraction improves antioxidant and anti-inflammatory status in patients with coronary heart disease. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 16: 295-301.
 - Yamakoshi, J., Kataoka, S., Koga, T. and Ariga, T., 1999. Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Atherosclerosis, 142(1): 139-149.
 - Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C. and Witztum, J.L., 1989. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. New England Journal of Medicine, 320(14): 915-924.
 - Thielecke, F. and Boschmann, M., 2009. The potential role of green tea catechins in the prevention of the metabolic syndrome-a review. Phytochemistry, 70(1): 11-24.
 - Zhan, S. and Ho, S.C., 2005. Meta-analysis of the association of the Trp⁶⁴Arg polymorphism in the beta3-adrenergic receptor with insulin resistance. Obesity Research, 13(10): 1709-1719.
 - Zou, Y., Lu, Y. and Wei, D., 2004. Antioxidant activity of a flavonoid-rich extract of *Hypericum* continuous and graded?. The Journal of the American Medical Association, 256(20): 2823-2828.

Archive of SID

Reduction and regression atherosclerosis lesions by hydroalcoholic extracts of *Hypericum perforatum* L. in Hypercholesterolemic rabbits

N. Kabiri^{1*}, S. Asgary² and P. Rahimi³

1*- Corresponding author, Department of Biology, Faculty of Sciences, Isfahan University, Isfahan, Iran
E-mail: kabiri_s97@yahoo.com

2- Isfahan Cardiovascular Research Center, Division of Basic Sciences, Isfahan, Iran

3- Department of Biology, Faculty of Sciences, Isfahan University, Isfahan, Iran

Received: August 2010

Revised: November 2010

Accepted: December 2010

Abstract

Regression and suppression of atherosclerotic lesion may be a realistic goal in some patients. Antioxidants and hypolipidemic agents suppress the development of hypercholesterolemic atherosclerosis and induce regression of atherosclerosis. In this study, the serum lipid and atherosclerotic lesions following the intake of *Hypericum perforatum* L. on regression in hypercholesterolemic rabbits were investigated. Rabbits were assigned to four groups as follows: Group I control diet (75 days); Group II 1% cholesterol diet (75 days); Group III 1% cholesterol diet (45 days) followed by regular diet (30 days); Group IV 1% cholesterol diet (45 days) followed by regular diet and HPL (30 days). Blood samples were collected at baseline and after 45 days and 75 days for measurement of serum lipids. At the end of the protocol, the aorta was removed for assessment of atherosclerotic plaques. Our results showed that plasma total cholesterol, TG, LDL-C concentrations and AI, decreased, and the plasma HDL cholesterol concentration increased in Groups III–IV. The decrease of serum Lipids and atherosclerotic lesions in Group IV was more compared to that of Group III in regression period. The reduction in atherosclerotic lesions was associated with a reduction in oxidative stress. These results suggest that regular diet following a high cholesterol diet accelerates atherosclerosis in spite of a decrease in serum lipids; According to the results, HPL treatment prevents the progression of atherosclerosis following a high cholesterol diet probably associated with a reduction of risk factors and antioxidant mechanism.

Key words: Atherosclerosis, regression, *Hypericum perforatum* L., rabbits.