

تاثیر عصاره هیدروالکلی راعی بر ریسک فاکتور های مولد آترواسکلروز در خرگوش های دریافت کننده رژیم آتروژن

نجمه کبیری: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: kabiri_s97@yahoo.com

صدیقه عسگری: مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

دریافت: ۸۹/۸/۲۲ پذیرش: ۹۰/۱/۶

چکیده

زمینه و اهداف: درمان و توقف ضایعات آترواسکلروز یک هدف اساسی در بیماران می باشد. آنتی اکسیدانها و ترکیبات هایپولیپیدمیک موجب توقف پیشرفت آترواسکلروز و موجب درمان آترواسکلروز می شوند. هدف از این مطالعه تعیین اثر عصاره هیدروالکلی راعی در درمان آترواسکلروز در خرگوشهای هایپرکلسترولمی می باشد.

مواد و روش ها: خرگوش ها به طور تصادفی در ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه اول با رژیم غذایی استاندارد به مدت ۷۵ روز، گروه دوم با رژیم پرکلسترول (کلسترول یک درصد وزن غذا) به مدت ۷۵ روز، خرگوش ها در گروه ۳ و ۴ برای ۴۵ روز رژیم پرکلسترول ۱٪ و پس از آن رژیم معمولی و رژیم معمولی + عصاره راعی (۱۵۰ mg/kg.bw) به ترتیب به مدت ۳۰ روز دریافت نمودند (دوره رگرسیون). نمونه خون در ابتدا، ۴۵ روز و بعد از ۷۵ روز به ترتیب رژیم غذایی جمع آوری گردید.

یافته ها: در پایان فاکتورهای بیوشیمیایی سرم (apoB, MDA, OX-LDL) در گروه III و IV کاهش یافته بود. ولی میزان فاکتورهای بیوشیمیایی سرم در گروه IV در مقایسه با گروه III کاهش بیشتری یافته بود.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که ترکیبات پلی فنلیک مشتق شده از گیاه راعی احتمالاً در کاهش لیپیدهای سرم و درمان تغییرات آترواسکلروزی نقش دارند

کلید واژه ها: آترواسکلروز، درمان، راعی، خرگوش، آپولیپروتئین

مقدمه

مونوسیت ها و سلول های T می شود و موجب تغییر ماکروفاژها و مهاجرت به لایه های زیرین آندوتلیال شده و در مرحله بعد Ox-LDL بوسیله گیرنده های جمع کننده جذب شده و منجر به تشکیل سلول های کف آلود و تشکیل رگ های چربی می شود (۱ و ۳). از دیگر پارامترهایی که با بیماری های قلبی - عروقی ارتباط دارند آپولیپروتئینها می باشند که از مهمترین اجزاء لیپوپروتئینها می باشند یک شاخص مهم در پیش بینی بیماری های قلبی - عروقی بشمار می روند (۴). افزایش سطح آپولیپروتئین B و لیپوپروتئینهای مانند LDL، VLDL، و لیپوپروتئین A تحریک کننده چرخه التهاب

آترواسکلروز یک پروسه پیچیده شامل اکسیداسیون لیپیدها است و التهاب نقش اساسی در پیشرفت آترواسکلروز دارد (۱). اگرچه مکانیسم التهابی آتروژن هنوز به درستی مشخص نیست و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد ولی افزایش آپولیپروتئین B (apoB) و لیپوپروتئینهای مانند VLDL و LDL و لیپوپروتئین (Lp(a)) نقش مهمی در تحریک چرخه التهاب دارد (۲). افزایش فشارهای اکسیداتیو منجر به افزایش تولید Reactive oxygen (ROS) species و در نتیجه التهاب و آترواسکلروز می شود. Oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) سبب جذب

آمده از آخرین مرحله درون ظرفی ریخته شد و تحت دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد و شرایط سترون شده خشک گردید. پودر خشک از آخرین مرحله بدست آمده در بطری شیشه ای تیره در ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد (۱۰).

گروه بندی و تیمار خرگوشها

در یک مطالعه تجربی ۲۰ خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزیلندی با وزن متوسط ۲۰۰۰-۱۷۰۰ از موسسه رازی کرج خریداری و به لانه حیوانات دانشکده علوم انتقال یافتند. به منظور تطابق با محیط، خرگوش ها به مدت دو هفته تحت رژیم پایه و شرایط استاندارد از لحاظ نور (۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی)، رطوبت نسبی (۷۰-۴۰ درصد) و درجه حرارت (دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند. 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 g فیبر و ۳۰g گرم آب می‌باشد). سپس خرگوش ها به طور تصادفی در ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه اول با رژیم غذایی استاندارد به مدت ۷۵ روز، گروه دوم با رژیم پرکلسترول (کلسترول یک درصد وزن غذا) به مدت ۷۵ روز، گروه ۳ و ۴ برای ۴۵ روز رژیم پرکلسترول ۱٪ و پس از آن بترتیب در گروه سوم رژیم معمولی و گروه چهارم رژیم معمولی + عصاره راعی (150 mg/kg.bw) به مدت ۳۰ روز دریافت نمودند. وزن بدن قبل از شروع درمان و هر ۱۵ روز یکبار اندازه گیری شد.

اندازه گیری 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 سانتریفیوژ شد. غلظت سرمی آپولیپوپروتئین A و B با کیت پارس آزمون و دستگاه ۹۰۲ Hitachi به روش ایمنوتوریدومتری تعیین شد. مالون‌دی‌آلدئید نیز با روش اسپکتروفتومتری و OX-LDL با کیت Immune diagnostic و به روش الیزا اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری

نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای بررسی نتایج بیوشیمیایی و مقایسه میانگین گروههای آزمایشی از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس ANOVA استفاده شد، $p < 0,05$ معنی‌دار تلقی گردید. کلیه نمودارهای مربوط نیز، در برنامه نرم‌افزاری Excel رسم شد.

می‌باشند. apoA از طریق افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی به عنوان یک جزء آنتی‌آتروژنیک عمل نموده و از اکسیداسیون جلوگیری کرده و دارای فعالیت ضد التهابی می‌باشد که بازدارنده تغییر LDL بوده و مانع بیان مولکولهای چسبندگی و مانع عملکرد لیپوکسیژناز (که منجر به اکسیداسیون لیپیدها می‌شود)، می‌شود. مطالعات نشان داده است که apoA موجب کاهش لیپیدها و ماکروفاژهای عروق می‌شود و از آترواسکلروز جلوگیری می‌کند و تغییر در سطح پلاسمایی apoB با رگرسیون آترواسکلروز ارتباط دارد (۵). بنابراین باید به دنبال ترکیباتی بود که بتوانند با کاهش فشارهای اکسیداتیو، علاوه بر کاهش در پیشرفت ضایعات عروقی موجب افزایش رگرسیون نیز شوند. آنتی‌اکسیدانها و ترکیبات هایپولیپیدمیک از موادی هستند که منجر به توقف پیشرفت آترواسکلروز و موجب رگرسیون آترواسکلروز می‌شوند (۶).

گیاه راعی یا هوفاریقون با نام علمی *Hypericum perforatum* L. و اسامی انگلیسی St John's Wort و اسامی فارسی علف‌چای، هزار چشم، گل تره و گل شهناز از خانواده Hypericaceae بوده و به عنوان یک گیاه شناخته شده در درمان افسردگی بوده و حاوی ترکیبات هایپرسیکین، پسودوهایپرسیکین، هایپرفورین، کوئرستین و کاتشین می‌باشد و کوئرستین به عنوان یک ترکیب ضد فشار خون شناخته شده است (۷-۸). مطالعات فیتوشیمیایی نشان داده که گیاه راعی سرشار از فلاونوئیدها و آنتوسیانین‌ها بوده و دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۹). در این مطالعه به بررسی توانایی عصاره هیدروالکلی راعی در کاهش سطح OX-LDL، MDA و آپولیپوپروتئین B و افزایش آپولیپوپروتئین A در خرگوشهای هایپرکلسترولمی و به طور کلی اثر این عصاره در کاهش فشارهای اکسیداتیو بررسی شده است.

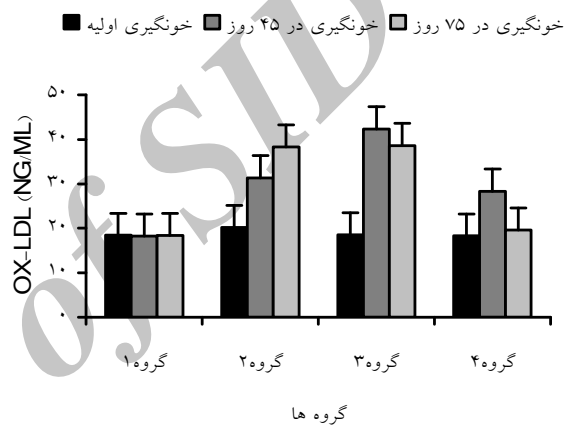
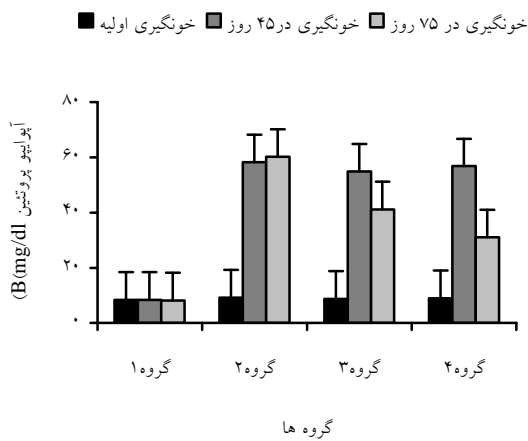
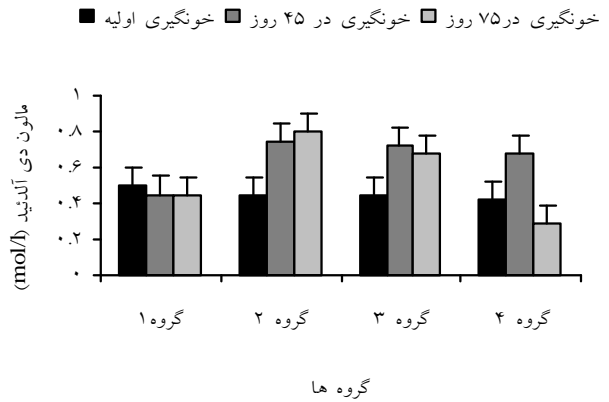
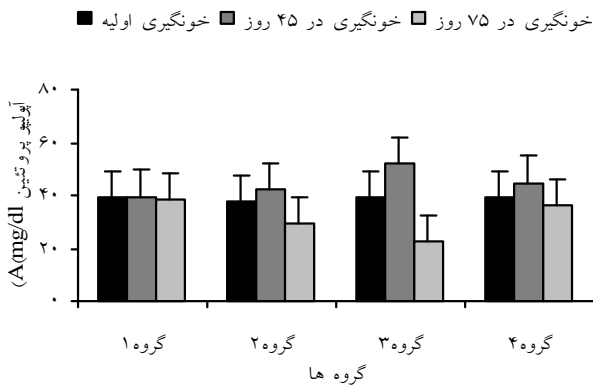
مواد و روش ها

آماده سازی گیاه

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

تهیه عصاره هیدروالکلی

بخش های هوایی گیاه به مدت ۱۰ روز در دمای اتاق خشک گردید و به صورت پودر در آورده شد. سپس ۱۰۰ گرم از پودر گیاه گل راعی در اتانول ۹۶٪ به مدت ۷۲ ساعت خیس شد و پس از فیلترکردن، توسط دستگاه تقطیر در حلال تغلیظ گردید. محلول غلیظ شده در سه مرحله (یک بار با ۱۰۰ میلی لیتر و دو بار با ۵۰ میلی لیتر کلروفرم) دکانته شد. محلول بدست



نمودار ۱: تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی سرم در ۴ گروه در ابتدا، ۴۵ روز و ۷۵ روز

گروه اول: گروه نرمال تیمار شده با رژیم معمولی مدت ۷۵ روز
 گروه دوم: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۷۵ روز
 گروه سوم: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۴۵ روز و سپس رژیم معمولی به مدت ۳۰ روز
 گروه چهارم: گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول ۱٪ به مدت ۴۵ روز سپس عصاره راعی (۱۵۰ mg/kg.bw) به مدت ۳۰ روز
 a (p<0.05) معنی دار بودن بین گروههای تیمار شده با رژیم معمولی III و گروه تیمار شده با عصاره راعی IV نسبت به گروه II بعد از ۷۵ روز
 b (p<0.05) معنی دار بودن بین گروه تیمار شده با عصاره راعی IV نسبت به گروه III بعد از ۷۵ روز
 هر ستون انحراف معیار ± میانگین (Mean±SD) را نشان می‌دهد.

یافته ها

میزان فلاونوئیدها و آنتوسیانین‌ها

به ازای هر ۱۰۰ گرم پودر گیاه گل راعی به طور متوسط ۰/۰۳۳ ±
 ۸۳۳ گرم پودر عصاره هیدروآلکی گل راعی بدست آمد. نتایج نشان داد که میزان فلاونوئیدهای موجود در گل راعی ۰/۰۳۱ ±
 ۰/۴۳۵ درصد فلاونول بر مبنای هیپروزید می باشد. میزان آنتوسیانین‌های موجود در گل راعی ۲/۲۹۹ ± ۰/۹۹ آنتوسیانین‌های تام mg در ۱۰۰ گرم نمونه می باشد.

فاکتورهای بیوشیمیایی

در ابتدای دوره در میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی سرم در بین گروههای مورد مطالعه تغییر معنی داری وجود نداشت (نمودار ۱). در گروههای دارای رژیم پرکلسترول (گروه II, III, IV) بعد از ۴۵ روز و گروه II بعد از ۷۵ روز افزایش معنی داری (P<۰/۰۵) در میزان apoA, OX-LDL, MDA, apoB و در مقایسه با گروه I و ابتدای دوره نشان داد (نمودار ۱). در گروه دارای رژیم

ترکیبات فنلی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی نقش مهمی در جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها دارند (۲۰). Hakimoglu و همکاران در ۲۰۰۷ در مطالعه ای نشان دادند که عصاره اتانولی *Hypericum tismachoides* (HL) موجب کاهش سطح کلسترول و LDL در خرگوش هایی که بعد از ۵ هفته تیمار با HL همراه با رژیم پرکلسترول دریافت کردند، گردید و همچنین سبب افزایش سطح HDL در مقایسه با گروه تیمار شده با کلسترول شد (۲۱). نتایج مطالعه ZOU et al در ۲۰۰۵ نشان داد که سطح کلسترول، LDL، TG، در گروهی که رژیم پرکلسترول به همراه عصاره فلاونوئیدی راعی (HP) دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه تیمار شده با کلسترول کاهش یافته بود و سطح HDL افزایش یافته بود. کاهش در میزان کلسترول که بوسیله عصاره ایجاد می‌شود احتمالاً "بوسیله اثر بازدارندگی فعالیت HMG CoA یا افزایش دفع اسیدهای صفراوی و کلسترول است (۲۲). در مطالعه‌ای که بر روی گنجر فرنگی انجام شد مشخص شد که این گیاه موجب رگرسیون ضایعات آترواسکلروز می‌شوند (۲۳). Boban و همکارانش در اثر فیبر موجود در شنبلیله را در کاهش پلاک آترواسکلروزی و توانایی در کاهش ضایعات آترواسکلروزی را در خرگوش های هایپرکلسترولمی بوسیله بررسی لیپیدهای سرمی و هیستولوژی نشان دادند. این نتایج نشان داد که شنبلیله دارای اثر آنتی‌آتروژنیک است و منجر به تسریع رگرسیون ضایعات آترواسکلروز در آئورت شده و به عنوان یک ماده غذایی می‌تواند در کاهش پیشرفت آترواسکلروز موثر باشد (۲۴).

در این مطالعه مشخص شد عصاره هیدروالکلی گیاه راعی موجب کاهش سطح apoB، OX-LDL و MDA در خون می‌شود. با توجه به اینکه MDA شاخص مهمی در ارزیابی فشارهای اکسیداتیو می‌باشد، بنابراین این مطالعه نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی راعی دارای اثر آنتی‌اکسیدانی بوده و احتمالاً در کاهش ضایعات آترواسکلروزی موثر می‌باشد. مکانیسم‌هایی که این گیاه موجب کاهش این فاکتورهای بیوشیمیایی می‌شود هنوز مشخص نیست و نیاز به تحقیقات بیشتر و استفاده از مدل‌های دیگر به ویژه انسانی دارد.

تقدیر و تشکر

تحقیق حاضر قسمتی از طرح تحقیقاتی شماره ۸۴۱۴۱ مصوب مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان می‌باشد و قسمتی به صورت پایان نامه کارشناسی ارشد در دانشگاه اصفهان انجام گرفته است. بدین وسیله از کادر محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی و همچنین خانم دکتر پروین محزونی قدردانی می‌شود.

پرکلسترول (گروه II) بعد از ۷۵ روز افزایش معنی‌داری ($P < 0/05$) در میزان apoB، MDA، OX-LDL و apoA و همچنین مقایسه با گروه I و ابتدای دوره نشان داد (نمودار ۱). همچنین کاهش معنی‌داری ($P < 0/05$) در میزان OX-LDL، MDA، apoB و افزایش معنی‌داری ($P < 0/05$) سطح apoA در گروه III و IV در مقایسه با گروه II در پایان دوره وجود داشت (نمودار ۱). میزان apoB ($31/4 \pm 7/3006$)، OX-LDL ($22 \pm 7/2694$) و MDA ($0/28 \pm 0/1788$) در گروه IV در طی دوره درمان بعد از ۷۵ روز در مقایسه با میزان apoB ($40/3 \pm 5/0332$)، OX-LDL ($38/13 \pm 0/7588$) و MDA ($0/7 \pm 0/1$) در گروه III کاهش معنی‌داری ($P < 0/05$) نشان داد، همچنین میزان apoA در گروه‌های IV و III به ترتیب ($2/6076 \pm 35/6$) و ($22 \pm 5/5677$) می‌باشد، که نشان می‌دهد میزان apoA در گروه IV در مقایسه با گروه III افزایش معنی‌داری ($P < 0/05$) داشته است (نمودار ۱).

بحث

مطالعه حاضر نشان داده است که رژیم غذایی، با کلسترول بالا (۱٪) در طی ۴۵ روز منجر به افزایش سطح apoB، apoA، MDA و OX-LDL در خرگوشها می‌شود. نتایج در این تحقیق نشان داد که عصاره هیدروالکلی راعی به طور معنی‌داری دارای اثر آنتی‌اکسیدانی می‌باشد، بدلیل اینکه عصاره در طی دوره رگرسیون منجر به کاهش سطح MDA، OX-LDL و apoB می‌شود. اخیراً "مشخص شده که آنتوسیانین‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۱۱). مشخص شده که آنتوسیانین‌ها رادیکال‌های اکسیژن را در پلاسما و مایع میان بافتی دیواره عروق به دام انداخته و از اکسیداسیون LDL جلوگیری می‌کند (۱۲). رژیم معمولی به دنبال رژیم پرکلسترول در مقایسه با عصاره راعی نتوانسته سطح MDA را کاهش دهد. افزایش سطح MDA همراه با افزایش سطح فشارهای اکسیداتیو می‌باشد (۶). آتروژنز با افزایش در پراکسیداسیون لیپیدها و تولید MDA که یک شاخص مهم برای ROS می‌باشد، و کاهش سطح فعالیت آنتی‌اکسیدانی ارتباط دارد (۱۳). آنتی‌اکسیدانها و ترکیبات که فعالیت ROS را متوقف می‌کنند اثر موثری در توقف پیشرفت آترواسکلروز دارند (۶). اخیراً "مشخص شده که آپولیپوپروتئینها به ویژه آپولیپوپروتئین B نقش مهمی در بیماریهای قلبی عروقی دارند (۱۵-۱۴). اخیراً "مطالعات نشان داده است که فلاونوئیدها منجر به کاهش ترشح apoB در کبد می‌شوند اثر هایپوکلسترولمیک این ترکیبات در ارتباط با کاهش HMG-CoA ردوکتاز کبد و فعالیت ACAT می‌باشد (۱۶ و ۱۷). مکانیسم‌هایی که به کندی موجب کاهش پیشرفت و رگرسیون آترواسکلروز می‌شوند، احتمالاً "با کاهش فشارهای اکسیداتیو می‌باشد و مطالعات نشان داده است که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی فنلی نقش مهمی در کاهش بیماری‌های قلبی عروقی و جلوگیری از آترواسکلروز دارند (۱۹-۱۸). تحقیقات نشان داده است که

References

- Güldiken S, Demir M, Arıkan E, Tuğrul A. The Level of Serum High Sensitive C-reactive protein in Women with Hyperthyroidism. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2005; **3**: 85-88.
- Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atherosclerosis Thromb* 2003; **10**(2): 63-71.
- Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002; **8**: 1257-1262.
- Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM. Lipoprotein cholesterol, Apo lipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**(4): 792-802.
- Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004; **255**(2): 188-205.
- Prasad K. Regression of hypercholesterolemia atherosclerosis in rabbits by secoisolaricresinol diglucoside isolated from flaxseed. *Atherosclerosis* 2008; **197**: 34-42.
- Samsam Shariat H. *Medicinal plants grow and reproduce*. Tehran, Mani Pub, 1995; PP: 420 (Persian).
- Ghasemi Dehkordi N. *Iranian herbal pharmacopren*. Tehran, Ministry of Health Pub, 2002; PP: 360-400 (Persian).
- Zou Y, Lu Y, Wei D. Antioxidant activity of a flavonoid-rich extract of *Hypercom Perforatum L.* in vitro. *J Agric Food Chem* 2004; **52**: 5032-5039.
- Eseyin O, Ebong P, Igboasoiki A, Oforah E. Hypoglycemic effect of the seed extract of *Telfairia occidentalis* in rat. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2007; **10**(3): 498-501.
- Wang Q, Han P, Zhang M, Xia M, Huilian Zhu H, Ma J, Hou M. Supplementation of black rice pigment fraction improves antioxidant and anti-inflammatory status in patients with coronary heart disease. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; **16**: 295-301.
- Yamakoshi J, Kawaka S, Koga T, Arial T. Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999; **142**(1): 139-149.
- Lee P, Prasad K. Suppression of oxidative stress as a mechanism of reduction of hypercholesterolemia atherosclerosis by cyclooxygenase inhibitor in rabbits. *In. J Angiol* 2003; **12**: 13-23.
- Sacks FM. The Apo lipoprotein story. *Atherosclerosis* 2006; **7**: 23-27.
- Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; **259**: 493-519.
- Borradaile NM, Dreu LE, Barrett P.H.R, Huff MW. Inhibition of hepatocyte apoB secretion by naringenin. *Enhanced rapid intracellular degradation independent of reduced microsomal cholesteryl esters* 2002; **43**: 1144-1154.
- Pignatelli P, Santo SD, Buchetti B, Sanguigni V, Brunelli A, Violi F. 2008. Polyphenols enhance platelet nitric oxide by inhibiting protein kinase C-dependent NADPH oxidase activation: effect on platelet recruitment. *FASEB J* 2006; **20**: 1082-1089.
- Di Matteo V, Esposito E. Biochemical and therapeutic effects of antioxidants in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Drug Targets: CNS Neurol Disord* 2003; **2**: 95-107.
- Gerber M, Boutron-Rault MC, Hereberg S, Riboli E, Scalbert A, Siess MH. Food and cancer: state of the art about the protective effect of fruits and vegetables. *Bull Cancer* 2002; **89**: 293-312.
- Yen GC, Duh PD, Tsai CL. The relationship between antioxidant activity and maturity of peanut hulls. *J Agric Food Chem* 1993; **41**: 67-70.
- Hakimoglu F, Kizil G, Kanay Z, Kizil M, Isi H. The effect of ethanol extract of *Hypercom lysimachioides* on lipid profile in hypercholesterolemia rabbits and its in vitro antioxidant activity. *Atherosclerosis* 2007; **192**: 113-122.
- Zou Y, Lu Y, Wei D. Hypercholesterolemic effects of a flavonoid-rich extract of *Hypercom perforatum L.* in rats fed a cholesterol-rich diet. *J Agric Food Chem* 2005; **53**: 2462-2466.
- Asgary S, Dinani NJ, Madani H, Mahzouni P. Ethanolic extract of *Artemisia aucheri* induces regression of aorta wall fatty streaks in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmazie* 2008; **63**(5): 394-397.
- Boban PT, Nambisan B, Sudhakaran PR. Dietary mucilage promotes regression of atheromatous lesions in hypercholesterolemia rabbits. *Phytother Res* 2008; **23**: 725-730.