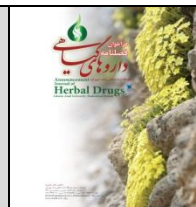




## فصل نامه‌ی داروهای گیاهی

Journal homepage: [www.ojs.iaushk.ac.ir](http://www.ojs.iaushk.ac.ir)



# اثر پلی کوزانول بر کاهش میزان کلسترول، تری گلیسیرید و سایر متابولیت‌های چربی در خون موش صحرایی

فاطمه فروهی<sup>۱\*</sup>، منصور امرایی<sup>۲</sup>، هادی زمانی<sup>۳</sup>

۱. گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، تهران، ایران؛

\* مسئول مکاتبات (E-mail: [f\\_foroohi@ymail.com](mailto:f_foroohi@ymail.com))

۲. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران؛

۳. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، تهران، ایران؛

### شناسه مقاله

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۴/۲۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۰۵/۲۲

نوع مقاله: پژوهشی

موضوع: داروسازی-فیزیولوژی

### چکیده

مقدمه و هدف: پلی کوزانول ترکیبی از الکل‌های اصلی با زنجیره بلند است که از نیشکر استخراج می‌شود. در پژوهش حاضر، تأثیر پلی کوزانول بر کاهش میزان متابولیت‌های چربی در خون موش‌های هایپرکلسترولمیک مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق: ۳۲ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۵۰ گرم که به چهار گروه شامل شاهد (دریافت تنها رژیم غذایی معمولی)، کنترل (رژیم پر کلسترول ۸٪)؛ گروه تجربی ۱ و ۲ (رژیم پر کلسترول ۲٪ و دریافت پلی کوزانول با دوز ۰/۳۵ و ۰/۵ میلی‌گرم در روز) تقسیم شدند. پس از چهار هفته تیمار، و عمل خون‌گیری صفات بیوشیمیایی نظیر کلسترول، تری گلیسیرید، LDL-C و HDL-C اندازه‌گیری شدند. نتایج و بحث: نتایج نشان داد که در گروه تجربی ۱، کاهش معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) در میزان کلسترول و LDL-C و تری گلیسیرید و افزایش معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) در میزان HDL-C در مقایسه با گروه کنترل (Sham) به وجود آمد. همچنین در گروه تجربی ۲، کاهش معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) در میزان کلسترول و LDL-C و تری گلیسیرید و افزایش معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) در میزان HDL-C در مقایسه با گروه کنترل (Sham) به وجود آمد.

توصیه کاربردی/اصنعتی: پلی کوزانول احتمالاً می‌تواند یک ترکیب مؤثر در کاهش میزان کلسترول، LDL-C و تری گلیسیرید و افزایش HDL-C باشد.

### کلید واژگان:

- ✓ پلی کوزانول
- ✓ LDL-C
- ✓ HDL-C
- ✓ کلسترول
- ✓ تری گلیسیرید

### ۱. مقدمه

پلاسما عبارت از کلسترول، تری گلیسیرید، HDL و LDL که به صورت متصل به پروتئین در پلاسما (تحت عنوان لیپوپروتئین) در گردش می‌باشند (Dulin et al., 2006; Zaman et al., 2009). برای تشخیص بالا بودن چربی خون، اندازه‌گیری دو نوع چربی خون یعنی کلسترول و تری گلیسیرید انجام می‌شود. در این میان معمولاً افزایش کلسترول به عنوان عامل بیماری‌زای جدی تری مطرح می‌شود. هایپرکلسترولمی و هایپرلیپیدمی از عوامل خطرزای اصلی

امروزه بیماری‌های قلبی-عروقی در صدر فهرست علل مرگ و میر در سراسر دنیا قرار دارند و سالانه میلیون‌ها نفر به علت عوارض ناشی از بیماری‌هایی نظیر حمله قلبی، دردهای آنژیونی و سکنه قلبی در بیمارستان‌ها بستری می‌شوند و تعدادی نیز جان خود را از دست می‌دهند. آنچه باعث بروز بیماری‌های قلبی می‌شود تشکیل تدریجی رسوب‌های چربی و افزایش متابولیت‌های چربی در لایه داخلی دیواره سرخرگ‌ها می‌باشد. چربی‌های اصلی موجود در

درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. به منظور تطبیق با شرایط محیط جدید، موش‌ها به مدت یک هفته در دما، رطوبت و نور مناسب (دوره تناوبی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) نگهداری شدند. سپس موش‌ها به طور تصادفی انتخاب و به ۴ گروه (در هر گروه ۸ سر موش) تقسیم شدند.

- گروه شاهد تنها رژیم غذایی معمولی دریافت کردند؛
- گروه کنترل (شم) که کلسترول ۲٪ (محلول در اسید اولئیک) دریافت کردند؛
- گروه تجربی ۱ و ۲ با دریافت رژیم غذایی پر کلسترول و همچنین دریافت پلی‌کوزانول به ترتیب با دوزهای ۰/۲۵ و ۰/۵ میلی‌گرم در روز از طریق گاواژ.

پس از اعمال تیمارها طی ۴ هفته، حیوانات که ۱۵-۱۲ ساعت در حالت گرسنه نگهداری شده بودند با استفاده از سرنگ ۲ سی‌سی خون‌گیری به صورت Massive خون‌گیری شدند. پس از تهیه سرم، با استفاده از کیت تری‌گلیسرید (شرکت زیست شیمی) و کلسترول (شرکت پارس‌آزمون) میزان کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL-C و HDL-C هر یک از نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. تمامی داده‌ها از نظر آماری با استفاده از تجزیه واریانس یک طرفه ANOVA (one-way) و آزمون توکی (TUKEY) بررسی گردیدند.

### ۳. نتایج و بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که میزان کلسترول سرم به صورت معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) در موش‌های هیپرکلسترولی (کنترل) در مقایسه با موش‌های شاهد، بیشتر می‌باشد. در تیمار با پلی‌کوزانول با دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم در روز (گروه تجربی ۱)، میزان کلسترول سرم به صورت معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) نسبت به گروه شم (کنترل) کاهش نشان می‌دهد. همچنین تیمار پلی‌کوزانول با دوز ۰/۵ میلی‌گرم در روز (گروه تجربی ۲)، میزان کلسترول سرم را به صورت معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) نسبت به گروه شم کاهش داده است (نمودار ۱).

بیماری‌های قلبی-عروقی محسوب می‌شوند. هیپرکلسترولمی باعث افزایش تولید رادیکال آزاد سوپراکساید در عروق، کاهش در سنتز عوامل گشادکننده عروق مشتق از آندوتلیوم و آزاد شدن آن‌ها و افزایش در غیرفعال کردن نیتریک اکساید بعد از آزاد شدن آن از سلول‌های آندوتلیال به وسیله رادیکال آزاد سوپراکساید می‌شود؛ البته عوامل دیگری نیز ممکن است افراد را مستعد ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی سازد که از آن جمله می‌توان به استعمال دخانیات، دیابت، سن، جنس و عوامل رفتاری اشاره کرد (Libby & Hansson, 1991; Frank et al., 1995).

پلی‌کوزانول‌ها گروهی از الکل‌های اصلی آلیفاتیک با زنجیره بلند می‌باشند که از نیشکر استخراج می‌شوند. اکتاکوزانول (C28) بخش اصلی پلی‌کوزانول را تشکیل می‌دهد در حالی که دارای بخش‌های هپتاکوزانول (C27) و هگزاکوزانول (C26) نیز می‌باشد. از روغن سبزیجات، یونجه، فضولات حیوانی، سبوس گندم، موم و یام نیز می‌توان پلی‌کوزانول استخراج کرد (Alawi et al., 2009; Noa et al., 1998). نتایج برخی مطالعات (Wang et al., 2003) نشان داده است که اثرات پلی‌کوزانول در درمان هایپرکلسترولمیا مشابه استاتین می‌باشد. استاتین‌ها مهارکننده سنتز کلسترول هستند و برای درمان دیسلیپیدمیا و جلوگیری از گرفتگی‌های کاردیوواژکولار به کار می‌روند (Hansson, 1996; Hennekens, 1993; Gasiano, 1993).

با توجه به نتایج متفاوتی که توسط محققین گزارش شده است مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات پلی‌کوزانول بر میزان کلسترول و تری‌گلیسرید، HDL, LDL در موش صحرایی به مرحله اجرا درآمد.

### ۲. مواد و روش‌ها

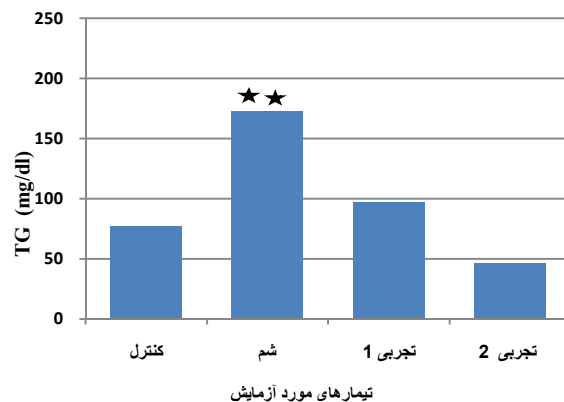
پلی‌کوزانول از شرکت Johnson & Barana Co Pty Ltd (ساخت کشور استرالیا) تهیه گردید که به صورت قرص‌های خالص ۱۰ میلی‌گرمی، فاقد نمک، لاکتوز، ساکاروز، گلوتن، مخمر و افزودنی‌ها یا رنگ‌های مصنوعی بود.

برای انجام این تحقیق، ۳۲ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار از موسسه سرم‌سازی رازی خریداری شد و در قفس‌های مخصوص در اتاق حیوانات، با دمای کنترل شده ی محیط  $23 \pm 2$

تیمارهای آزمایش اثرات معنی داری بر میزان تری گلیسرید سرم داشتند به طوری که تیمارهای پلی کوزانول اثرات معنی داری بر کاهش این صفات در مقایسه با گروه کنترل (شم) داشته اند (نمودار ۴).



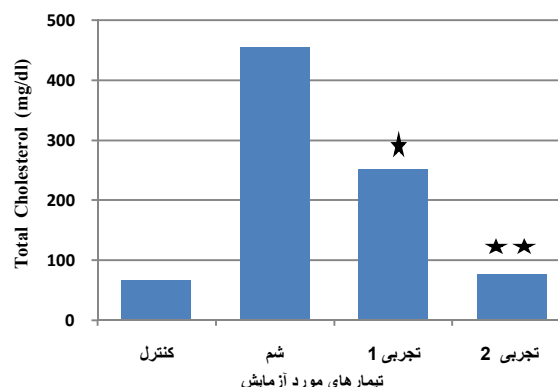
نمودار ۳: میانگین غلظت سرمی HDL-C پس از چهار هفته تیمار با پلی کوزانول با دوزهای ۰/۲۵ و ۰/۵ میلی گرم در روز به ترتیب در موش های هیپرکلسترولی تجربی ۱ و تجربی ۲ در مقایسه با گروه شم (کنترل).  
(n=8) و (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ )



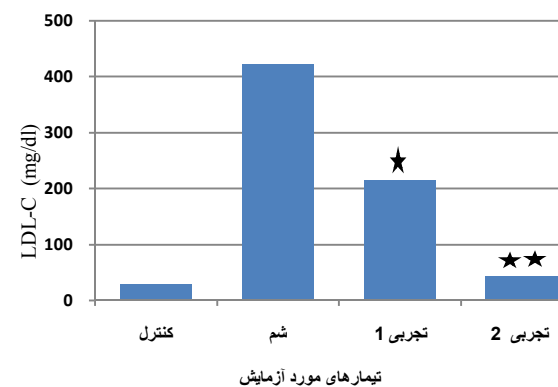
نمودار ۴: میانگین غلظت تری گلیسرید پس از چهار هفته تیمار با پلی کوزانول با دوزهای ۰/۲۵ و ۰/۵ میلی گرم در روز به ترتیب در موش های هیپرکلسترولی تجربی ۱ و تجربی ۲ در مقایسه با گروه شم (کنترل).  
(n=8) و (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ )

در پژوهش حاضر، در تیمار با پلی کوزانول با دوزهای ۰/۲۵ و ۰/۵ میلی گرم در روز به مدت چهار هفته، کاهش معنی داری در میزان کلسترول، LDL-C و تری گلیسرید و افزایش معنی داری در میزان HDL-C در مقایسه با گروه کنترل (شم) مشاهده شد. نتایج یک مطالعه‌ی توسط منندز و همکاران (Menendez et al., 2000)

نتایج تجزیه واریانس نشان می دهد که بین موش های هیپرکلسترولی (شم) در مقایسه با شاهد اختلاف معنی داری ( $p < 0.01$ ) از نظر میزان LDL-C سرم وجود دارد. میزان LDL-C سرم تیمارهای پلی کوزانول نسبت به گروه کنترل کمتر بودند (نمودار ۲).



نمودار ۱: میانگین غلظت سرمی کلسترول پس از چهار هفته تیمار با پلی کوزانول با دوزهای ۰/۲۵ و ۰/۵ میلی گرم در روز به ترتیب در موش های هیپرکلسترولی تجربی ۱ و تجربی ۲ در مقایسه با گروه شم (کنترل).  
(n=8) و (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ )



نمودار ۲: میانگین غلظت سرمی LDL-C پس از چهار هفته تیمار با پلی کوزانول با دوزهای ۰/۲۵ و ۰/۵ میلی گرم در روز به ترتیب در موش های هیپرکلسترولی تجربی ۱ و تجربی ۲ در مقایسه با گروه شم (کنترل).  
(n=8) و (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ )

نتایج مقایسه بین تیمارهای مورد آزمایش از نظر میزان HDL-C نشان داد که بین تیمارها اختلاف معنی داری از نظر میزان HDL-C سرم وجود دارد. دوز مصرفی پلی کوزانول ۰/۵ میلی گرم در روز دارای اثرات مثبت بیشتری در مقایسه با سایر گروه ها بر میزان HDL-C سرم بود (نمودار ۳).

CoA کربوکسیلاز توسط آن، حاکی از نقش آن در تنظیم کلسترول و بیوسنتز اسید چرب است (Carling et al., 2008).

هونگ و هم‌کاران (HoNg et al., 2005) دریافتند که همسترهای تغذیه شده با پلی کوزانول، میزان کلسترول کلی سرم آن‌ها به میزان ۲۵-۱۵٪ کاهش و HDL-C در حدود ۱۶/۸-۷٪ افزایش یافته است. هم‌چنین ایشان گزارش کردند که دفع استرول های اسیدی به میزان ۷۳-۲۵٪ افزایش یافته بود؛ در حالی که ۱- تتراکوزانول، ۱- هگزاکوزانول و ۱- اکتونانول در شرایط آزمایشگاهی هیچ فعالیت آنتی اکسیدانی نداشتند. دفع بیشتر اسیدهای صفراوی به تبدیل بیشتر کلسترول به اسیدهای صفراوی در کبد و در نتیجه ورود کلسترول از خون به کبد و کاهش میزان کلسترول خون منجر خواهد شد، بنابراین احتمالاً پلی کوزانول از طریق دفع اسیدهای صفراوی موجب کاهش LDL-C شده است.

پلی کوزانول مصرف شده در حیطة دوز متعارف آن یعنی ۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز به عنوان یک داروی کاهنده لیپید، احتمال قابلیت LDL-C در برابر پرواکسیداسیون لیپید با واسطه گری ماکروفاژ، وابسته به یون فلزی، را کاهش می دهد. اکسیداسیون LDL-C موجب التهاب و اثرات سیتوتوکسیک در آندوتلیوم می شود و هم‌چنین جذب زیاد آن از طریق پاک سازی ماکروفاژی برای تشکیل سلول های کف آلود ضروری است که اولین مرحله ی مشخص شده در بافت های دارای سختی دیواره سرخرگ می باشد. آسیب سلول آندوتلیومی ممکن است باعث ایجاد اختلالات عروقی، از جمله سختی دیواره سرخرگ و تشکیل لخته در رگ شود. استفاده از آنتی اکسیدان ها ممکن است از LDL-C در برابر تغییر اکسیداسیونی محافظت نموده و بدین ترتیب از ایجاد آترواسکلروزیس جلوگیری می کند (Sing et al., 1987).

بنابراین، از آن جا که پلی کوزانول یک عامل کاهنده کلسترول بوده و احتمالاً اثر ضد آنتی اکسیدانی دارد، ترکیب این دو ویژگی می تواند دارای اهمیت درمانی داشته باشد. کاهش غلظت LDL-C و کاهش قابلیت LDL-C برای اکسیداسیون می تواند در کاهش خطر ابتلا به آترواسکلروزیس حائز اهمیت باشد.

نشان داد که مصرف پلی کوزانول می تواند اکسیداسیون LDL-C را کاهش داده است در حالی که میزان HDL-C را افزایش داده است. وانگ و هم‌کاران (Wang et al., 2003) هیچ تأثیری از افزودن پلی کوزانول در میزان کلسترول سرم در همسترهای تغذیه شده با کلسترول را مشاهده نکردند.

نتایج دولین و هم‌کاران (Dulin et al., 2006) بر روی تعداد ۴۰ انسان بزرگسال هایپرکلسترولمیی متوسط نشان دادند که در تیمار با پلی کوزانول (۲۰ میلی گرم در روز)، هیچ تفاوتی در میزان LDL-C بین گروه های تیمار کاذب (پلاسبو) و پلی کوزانول مشاهده نمی شود. اما در مقابل دولینز و هم‌کاران (Dullens et al., 2008) گزارش کردند که هیچ یک از تک تک اجزاء پلی کوزانول (C<sub>30</sub>, C<sub>28</sub>, C<sub>26</sub>, C<sub>24</sub>) یا آلدئید یا اسیدهای چرب زنجیره بلند مربوط به آن‌ها، اثراتی بر کاهش LDL-C و در نتیجه کاهش خطر ابتلا به بیماری های قلبی نداشتند. نتایج مطالعه ما، سطح LDL و کلسترول سرم در گروه های تجربی (۱ و ۲ نسبت به گروه کنترل (شم) به طور محسوسی کاهش معنی دار داشت که با برخی از تحقیقات که بالا اشاره شد مغایرت دارد اما با نتایج منندز و هم‌کاران (Menendez et al., 2000) و مک کارتی (McCarty, 2002) هم‌خوانی دارد. احتمالاً پلی کوزانول با اثر بر روی آنزیم HMG-CoA ردوکتاز (۳- هیدروکسی-۳- متیل گلووتاریل کوآنزیم A ردوکتاز) باعث کاهش LDL شده است.

نتایج یک بررسی (Sing et al., 2006) مشخص کرد که پلی کوزانول باعث کاهش فعالیت HMG-CoA ردوکتاز از طریق فعال سازی AMP-کیناز (آدنوزین مونوفسفات کیناز) می شود. سنتز کلسترول با واسطه گری یک سری آنزیم صورت می گیرد که یکی از این آنزیم ها HMG-CoA ردوکتاز می باشد. از طرفی فعال شدن AMP-کیناز باعث کاهش فعالیت آنزیم HMG-CoA ردوکتاز می شود. پس هر ماده یا متابولیتی که بتواند باعث افزایش فعالیت AMP-کیناز شود، می تواند فعالیت HMG-CoA ردوکتاز را کاهش داده و در نتیجه از سنتز کلسترول جلوگیری نماید. AMP-کیناز، هم‌چنین استیل-CoA کربوکسیلاز را غیر فعال می سازد. بنابراین AMP-کیناز، هم تنظیم کننده ی اصلی فسفریلاسیون HMG-CoA ردوکتاز بوده و هم تنظیم استیل -

clinical evidence. *Clinical Cardiology.*, 16: 110-115.

Ho Ng, C., Leung, K. and Chen, Z. 2005. Policosanol has no antioxidant activity in human low-density lipoprotein but increases excretion of bile acids in Hamsters. *Journal of Agriculture and Food Chemistry.*, 53(16): 6289-6293.

Libby, P., Hansson, G.K. 1991. Involvement of the immune system in human atherosclerosis: current knowledge and unanswered question. *Laboratory Investigation.*, 46: 5-15.

McCarty, M.F. 2002. Policosanol safely down-regulates HMG-CoA reductase-potential as a component of the Esselstyn regimen. *Medical Hypotheses.*, 59: 268-279.

Menendez, R., Amor, A.M., Rodeiro, I., Gonzalez, R.M., Gonzalez, P.C., Alfonso, J.L. and Mas, R. 2001. Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Archives of Medical Research.*, 32: 8-12.

Menendez, R., Mas, R., Amor, A.M., Gonzalez, R.M., Fernandez, J.C., Rodeiro, I., Zayas, M. and Jimenez, S. 2006. Effects of policosanol treatment on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification in vitro. *Journal of Clinical Pharmacology.*, 50(3): 255-262.

Noa, M., Más, R. and Mesa, R. 1998. Effect of policosanol on intimal thickening in rabbit cuffed carotid artery. *International Journal of Cardiology.*, 67:125-132.

Sing, H., Derwas, N. and Poulos, A. 1987. Very long chain fatty acid beta-oxidation by rat liver mitochondria and peroxisoma. *Archives of Biochemistry and Biophysics.*, 310: 382-390.

Wang, Y.W., Jones, P.J., Pischel, I. and Fairrow, C. 2003. Effect of policosanol and phytosterols on lipid levels cholesterol biosynthesis in hamsters. *Lipids.*, 38: 165-170.

Zaman, A., Helft, G., Worthley, S. and Badimón, J. 2009. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis.*, 49: 251-266.

#### ۴. نتیجه گیری کلی

به طور کلی نتایج اثرات هیپوکلسترولمیک و هیپولیپیدمیک توسط پلی کوزانول در موش ها نشان می دهد که این ترکیب می تواند به عنوان یک داروی مفید با منشاء گیاهی در درمان هایپرکلسترولمیک و هایپرلیپیدمیک مورد استفاده قرار گیرد.

#### ۵. منابع

Alawi, A., Thomas, A., David, M. and Richard, H. 2008. Statin, low-density lipoprotein cholesterol, and risk factor of cancer. *JAM Cell Cardiol.*, 52: 1141-1147.

Carling, D., Zammit, V.A. and Hardie, D.J. 2000. A common bicyclic protein kinase cascade in activates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis. *FEBS Lett.*, 223: 217-222.

Sing D.K., Li L., and Porter, T.D. 2006. Policosanol inhibits cholesterol synthesis in hepatoma cells by activation of AMP-Kinase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*, 318(3): 1020-1026.

Dullens, S., Mensik, R., Bragt, M., Kies, A. and Plat, J. 2008. Effects of emulsified policosanol with different chain lengths on cholesterol metabolism in heterozygous LDL receptor-deficient mice. *Journal of Lipid Research.*, 49: 790-796.

Dulin, M., Hatcher, L., Sasser, H. and Barringer, T. 2006. Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Nutrition.*, 84(6): 1543-1548.

Frank, J.S., Watson, A.D. and Edwards, P.A. 1995. Pathogenesis of atherosclerosis. *American Journal of Cardiology.*, 76(9): 18-23.

Hansson, G.K. 1996. Immuno responses in atherosclerosis In: Hansson G.K, Hibby Pedton. Immuno functions of the vassel well. Amesterdam: Harwood. pp. 322-324.

Hennekens, C.H. and Gasiano, J.M. 1993. Antioxodants and heart disease: epidemiology and