View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Simorgh Research Repository

● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ بیستم، شمارهٔ ۲، ص ۱۶۸-۱۵۸، ۱۳۹۲

مقالهٔ پژوهشی

بررسی اثر مقایسه‌ای عصاره هیدروالکلی شوید و استاتین بر پروفایل لیپیدی

محبوبه سترکی[۱]، نجمه شاهین‌فرد[۲]، رؤیا انصاری[۳]، زهرا فروزنده[۴]، سمیرا اصغرزاده[۵]، محمود رفیعیان کوپایی[۶*]

خلاصه

مقدمه: افزایش چربی بعد از صرف غذا، به ویژه ازطریق افزایش لیپوپروتئین غنی از تری‌گلیسرید (TRL)، یکی از زودرس‌ترین تغییراتی است که در فرآیند آتروژنز اهمیت دارد و سبب پیشرفت بیماری قلبی- عروقی می شود. با توجه به این که تاکنون تأثیر شوید بر روی فاکتورهای جدید ایجاد کننده آترواسکلروز و همچنین، فاکتورهای کبدی بررسی نشده است، هدف از انجام این تحقیق، تعیین تأثیر مصرف عصاره شوید بر روی این فاکتورها در خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پرکلسترول و تعیین اثرات حمایتی احتمالی این گیاه بود.

روش: در این مطالعه مداخله‌ای، ۳۲ خرگوش نر نیوزیلندی به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی شامل گروه تحت رژیم معمولی، گروه تحت رژیم پرکلسترول (۱ درصد رژیم غذایی)، گروه تحت رژیم پرکلسترول و عصاره هیدروالکلی شوید (۲۰۰ mg/kg) و گروه با رژیم پرکلسترول همراه با لواستاتین (۱۰ mg/kg) تقسیم شدند. گلوکز، کلسترول تام (TC)، آپولیپوپروتئین B (ApoB)، ترانس آمینازهای کبدی (ALT و AST)، لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL-C)، نیترات، نیتریت، فیبرینوژن و فاکتور هفت در گروه های مختلف اندازه گیری و با یکدیگر مقایسه شد.

یافته‌ها: مصرف عصاره شوید کاهش معنی داری در سطح گلوکز، LDL-C، کلسترول تام، آنزیم‌های کبدی (ALT و AST) و فیبرینوژن در گروه رژیم پرکلسترول ایجاد نمود. مصرف این عصاره تغییر معنی‌داری بر روی فاکتور ۷، ApoB، نیتریت و نیترات ایجاد نکرد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه حاکی از اثرات مثبت شوید در کاهش فاکتورهای التهابی و لیپیدی و آنزیم‌های کبدی است. بنابراین، به‌نظر می‌رسد که شوید می تواند به‌عنوان یک داروی مؤثر در کاهش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی ناشی از غذاهای پرچرب مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: آترواسکلروز، شوید، هیپرلیپیدمی

۱- استادیار فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه ۲- کارشناس مامایی مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ۳- کارشناس ارشد بافت‌شناسی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ۴- کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ۵- دکترای دامپزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ۶- استاد فارماکولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

* **نویسنده مسؤول:** مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، **آدرس پست الکترونیک:** rafieian@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۶/۲۰ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۹۱/۹/۳ **پذیرش مقاله:** ۱۳۹۱/۱۰/۸

مقدمه

آترواسکلروز، که ناشی از رسوب لیپیدها در آندوتلیوم سرخرگ‌های بزرگ و متوسط می‌باشد، عامل بسیاری از مرگ و میرها به‌شمار می‌آید. این بیماری با التهاب بیش از اندازه دیواره رگی، تشکیل رگه‌های چربی، تکثیر و تغییر چند گروه از سلول‌های دیواره رگ که در پاسخ به التهاب ایجاد می‌شوند (نظیر سلول‌های عضله صاف، منوسیت‌ها، سلول‌های T و پلاکت‌ها) همراه است. آترواسکلروز در اثر عواملی همچون فشار خون بالا، سیگار کشیدن، هیپرلیپیدمی، عدم تعادل آنژیوتانسین II و نیتریک اکسید تولید شده در جدار رگ و یا اختلال در متابولیسم لیپیدها ایجاد و یا تشدید می‌گردد (۱). Zilversmit معتقد است که آتروژنیک پدیده Postprandial است و به صورت لحظه‌ای ایجاد می‌شود (۲).

رادیکال‌های آزاد، اتم‌ها یا مولکول‌هایی هستند که به خاطر داشتن الکترون تک بسیار واکنش‌پذیرند. تشکیل این رادیکال‌ها در سیستم‌های زنده به ماکرومولکول‌هایی نظیر DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها آسیب وارد می‌سازد. عدم تعادل بین تولید این رادیکال‌ها و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود که در پاتوژنز بیماری‌های مختلفی نظیر آترواسکلروز نقش دارد (۳). بعضی از گیاهان دارویی به عنوان منبع غنی از آنتی‌اکسیدان و حذف کننده رادیکاهای آزاد (۴) ممکن است بتوانند با این رادیکال های آزاد مقابله کنند.

شوید با نام علمی *Anethum graveolens* گیاهی از خانواده چتریان است. در زبان انگلیسی Dill و در زبان فارسی شوید یا شبت خوانده می‌شود. میوه شوید دارای ۱/۲ تا ۷/۷ درصد اسانس، دیلانوزید (یک گزانتون گلیکوزید)، کومارین، کامپفرول، وی سنین، میریستیسین و سایر فلاونوئیدها، اسیدهای فنلی، پروتئین، چربی و... است. این گیاه غنی از ترکیبات فلاونوئیدی نیز می‌باشد. فلاونول گلیکوزیدهای اصلی موجود در برگ این گیاه، کوئرستین ۳-۰- بتا دی گلوکورونید و ایزورامنتین ۳-۰- بتا دی گلوکورونید گزارش شده است. شوید با دارا بودن فلاونوئیدها و کورستین به عنوان منبع غنی از آنتی‌اکسیدان مطرح است (۵-۷).

در طب سنتی از شوید در درمان نفخ، سوء هاضمه و سکسکه استفاده می‌کرده‌اند و برای آن اثرات افزاینده شیر و مسکن (به ویژه درد مفاصل) قایل بوده‌اند. امروزه شوید در درمان سوء هاضمه، نفخ و اسپاسم به کار می‌رود و اثرات مسکن، محرک ترشح شیر، مدر، ضدمیکروبی، ضدتشنج و کاهش دهنده چربی خون برای آن گزارش شده است. همچنین، به عنوان طعم دهنده و معطر کننده در صنایع غذایی و فرآورده‌های آرایشی- بهداشتی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸).

با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی شوید، این تحقیق با هدف تعیین تأثیر مصرف عصاره این گیاه بر روی فاکتورهای کبدی و برخی عوامل خطر آترواسکلروز بعد از غذا و اثرات احتمالی- حمایتی آن صورت گرفت.

روش بررسی

پس از تهیه شوید از فروشگاه های محلی شهر شهرکرد، جنس و گونه آن‌ها توسط متخصص گیاه شناسی در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد شناسایی و نمونه آن‌ها در واحد هرباریم همان مرکز قرار داده شد (شماره هرباریوم ۲۸۳). برگ و ساقه این گیاه پس از شستشو در سایه خشک و عصاره های آبی و هیدروالکلی گیاه توسط دستگاه تقطیر (Rotary evaporation) تحت خلأ تهیه می‌شود.

به منظور استاندارد نمودن عصاره شوید قدرت آنتی‌اکسیدانی، مقدار آنتوسیانین (۹) و پلی‌فنول‌های این گیاه به شرح زیر اندازه‌گیری شد (۷).

اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی عصاره شوید

با آزمون بی‌رنگ شدن بتاکاروتن می‌توان به میزان فعالیت آنتی‌اکسیدانی اسانس پی برد. به این صورت که مواد ناشی از اکسیداسیون اسید لینولئیک با بتاکاروتن بر هم کنش داده، سبب کاهش رنگ می شوند و در نتیجه، میزان جذب در طول موج ۴۷۰ نانومتر کاهش می‌یابد.

به این منظور، ۵ میلی‌گرم بتاکاروتن در ۵۰ میلی‌لیتر کلروفرم ۵ حل شد و ۳ میلی‌لیتر از محلول تهیه شده به فلاسک ته گردی که حاوی ۴۰ میلی گرم لینولئیک اسید و ۴۰۰ میلی گرم توئین ۲۰ بود، افزوده شد. پس از خارج شدن کلروفرم توسط گاز ازت، ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر اشباع از اکسیژن به فلاسک افزوده شد و فلاسک برای تشکیل امولسیون به شدت هم زده شد. ۱/۵ میلی‌لیتر از امولسیون تهیه شده به لوله‌های آزمایش که حاوی ۲۰ میکرولیتر از غلظت های مختلف اسانس و استاندارد بود، اضافه و بلافاصله در زمان صفر، Butylated hydroxyanisole (BHA) و Butylated hydroxytoluene (BHT) جذب نمونه‌ها در طول موج ۴۷۰ نانومتر خوانده شد. سپس، درب لوله های آزمایش بسته شد و به مدت ۶۰ دقیقه در حمام آب گرم با دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. آن گاه، جذب نمونه‌ها در طول موج ۴۷۰ نانومتر خوانده شد. فعالیت آنتی‌اکسیدانی نمونه‌ها با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

$$AA = [AS(۶۰) - AC(۶۰)] / [AC(۰) - AC(۶۰)]$$

در این رابطه AS(۶۰) میزان جذب نمونه بعد از ۶۰ دقیقه، AC(۶۰) میزان جذب کنترل بعد از ۶۰ دقیقه، AC(۰) میزان جذب کنترل در زمان شروع و AA درصد بازداری می‌باشد.

اندازه‌گیری مقدار آنتوسیانین در عصاره شوید

یک گرم از پودر شوید با ۱۰۰ میلی‌لیتر حلال اتانول ۹۵ درصد و اسید هیدروکلریک ۱/۵ نرمال به نسبت ۸۵:۱۵ در ارلن ۲۵۰ میلی‌لیتری ریخته شد. سپس، درب ارلن با پارافیلم پوشانیده و به مدت ۱۲ ساعت در یخچال در دمای ۴-۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

پس از آن، مخلوط صاف گردیده و عصاره آن جدا و تفاله حاصل به دفعات مکرر با حلال اتانول اسیدی شستشو داده شد و در نهایت، حجم محلول به ۲۵۰ میلی‌لیتر رسانده شد. سپس، جذب آن در سل یک سانتی متری و در طول موج ۵۳۵ تعیین و مقدار آنتوسیانین‌های آن با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید.

آنتوسیانین تام (میلی گرم در ۱۰۰ گرم نمونه) = ۲۵۰۰۰ × A/۹۸/۲ (۹).

در این رابطه، A همان Absorbance sample می‌باشد.

اندازه‌گیری ترکیبات فنلی در عصاره شوید

میزان ترکیبات فنولی کل، بر اساس روش رنگ سنجی فولین- سیوکالتیو (Folin Ciocaltue) و بر حسب اسید گالیک، اندازه گیری شد. ابتدا محلول‌های استاندارد با غلظت های ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۶۲/۵، ۱۰۰ و ۱۲۵ ppm از اسید گالیک در محلول ۶۰ درصد متانول تهیه شد. آن گاه، از هر یک، ۰/۱ میلی‌لیتر به لوله آزمایش منتقل و به آن‌ها ۰/۰۵ میلی‌لیتر از محلول ۱۰ درصد واکنشگر فولین- سیوکالتیو اضافه و پس از ۵ دقیقه، به آن ۰/۴ میلی‌لیتر از محلول کربنات سدیم ۷/۵ درصد افزوده شد. سپس، لوله ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداری و پس از آن میزان جذب به وسیله دستگاه اسپکتروفوتومتر در طول موج ۷۶۵ نانومتر و در سه تکرار اندازه‌گیری شد.

سپس ۱۰ میلی گرم از عصاره‌ها در متانول ۶۰ درصد حل و به حجم ۱۰ میلی‌لیتر رسانیده شد و بر اساس روش فولین- سیوکالتیو میزان فنول کل تعیین گردید؛ با این تفاوت که به جای محلول استاندارد، ۰/۱ میلی‌لیتر از محلول عصاره اضافه شد. آن گاه، بر اساس میزان جذب قرائت شده، مقدار فنول کل بر حسب میلی گرم بر گرم عصاره به دست آمد (۱۰).

آزمایشات حیوانی

تعداد ۳۲ خرگوش سفید نیوزیلندی با میانگین وزن برابر با ۳۴ ± ۲۰۱۵ گرم از انیستیتو رازی کرج خریداری و در لانه حیوانات با درجه حرارت کنترل شده ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد و دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی به مدت دو هفته نگهداری و تیمار شدند. تغذیه خرگوش‌ها با استفاده از مواد غذایی دانه ای استاندارد (شرکت رازی، کرج) انجام گردید.

سپس، حیوانات به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه ۱: رژیم معمولی، گروه ۲: رژیم پرکلسترول (۱ درصد)، گروه ۳: رژیم پرکلسترول و عصاره شوید با دوز ۲۰۰ mg/kg و گروه ۴: رژیم پرکلسترول و لواستاتین با دوز ۱۰ mg/kg.

خون‌گیری از حیوانات در دو مرحله شروع آزمایش (بعد از ۱۲ ساعت ناشتا) و ۳ ساعت پس از مصرف رژیم‌های مداخله‌ای صورت گرفت (۱۱). خون گرفته شده از خرگوش‌ها در دو لوله جداگانه برای تهیه سرم و پلاسما (محتوی ۰/۵ سی‌سی سیترات سدیم) ریخته شد. به منظور تهیه سرم و پلاسما لوله‌ها با دور ۳۵۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ شدند.

نیتریت و نیترات به روش Griess Reaction (کیت شرکت R&D System، آمریکا)، فیبرینوژن، گلوکز، کلسترول تام (Total cholesterol یا TC)، Low density lipoprotein (LDL)، تری‌گلیسرید (Triglyceride یا TG)، Aspartate aminotransferase (AST) Alanine aminotransferase (ALT)، و Apolipoprotein B (ApoB) توسط کیت‌های بیوشیمیایی شرکت پارس آزمون (ایران) و دستگاه اتوآنالایزر هیتاچی ۹۰۲ (ژاپن) و فاکتور هفت با استفاده از اندازه گیری زمان لخته شدن و در حضور معرف Neoplastin، با کیت STA-Deficient VII (شرکت Diagnostic Stago، فرانسه) و دستگاه کواگولامتر start-4 اندازه گیری شد.

آنالیز آماری

برای بررسی نتایج بیوشیمیایی و مقایسه گروه‌های آزمایش از آزمون واریانس یک طرفه و پس آزمون Dunnett استفاده گردید. تمام نتایج به‌دست آمده به صورت میانگین ± انحراف معیار محاسبه گردید. در تمامی موارد $P < ۰/۰۵$ سطح معنی‌داری اختلاف‌ها تلقی شد.

نتایج

میزان فاکتورهای فیزیکوشیمیایی اندازه‌گیری شده در شوید

مقدار آنتوسیانین ۲۴ میلی‌گرم در هر ۱۰۰ گرم شوید، میزان ترکیبات فنلی ۹۵ میلی گرم و مقدار ترکیبات فلاونوئیدی ۶۲ میلی‌گرم در هر گرم شوید محاسبه شد و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی شوید ۵۴ درصد بود.

میزان فاکتورهای بیوشیمیایی اندازه‌گیری شده در خرگوش

نتایج حاصل از مقایسه میزان فاکتورهای بیوشیمیایی در این مطالعه در جدول ۱ آمده است

در گروه پرکلسترول، میزان گلوکز، TG، فیبرینوژن، LDL، TC، AST و ALT در مقایسه با گروه رژیم معمولی افزایش معنی‌داری داشت.

مصرف عصاره شوید کاهش معنی‌داری را در سطح گلوکز در مقایسه با گروه رژیم پرکلسترول نشان داد.

در مورد پروفایل لیپیدی، مصرف شوید کاهش معنی داری را در سطح LDL و TG در مقایسه با گروه رژیم پرکلسترول نشان داد اما میزان ApoB در مقایسه با رژیم پرکلسترول کاهش نشان نداد.

در رابطه با مارکرهای آندوتلیال، مصرف شوید تغییر معنی‌داری بر روی نیتریت و نیترات ایجاد نکرد.

مصرف شوید موجب کاهش معنی‌دار در سطح آنزیم‌های کبدی ALT، AST در مقایسه با گروه پرکلسترول شد.

در رابطه با فاکتورهای التهابی، مصرف این گیاه موجب کاهش معنی دار در میزان فیبرینوژن در مقایسه با گروه پرکلسترول شد، اما بر روی فاکتور ۷ تأثیری نداشت.

جدول ۱. *مقایسه میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در گروه‌های مورد مطالعه*

گروه‌ها / متغیر	پرکلسترول	لواستاتین	عصاره شوید	شاهد
LDL (mg/dl)	۳۹/۳۱ ± ۳/۲۰	*۱۵/۸۱ ± ۲/۵۰	*۱۵/۱۰ ± ۲/۱۶	*۲۴/۱۳ ± ۱/۲۶
TC (mg/dl)	۹۱/۰۰ ± ۷/۳۷	*۶۵/۴۳ ± ۳/۲۱	*۶۷/۲۵ ± ۲/۷۶	*۵۶/۶۳ ± ۰/۶۸
ALT (U/L)	۴۰/۰۰ ± ۱/۳۴	*۳۶/۴۳ ± ۲/۲۵	*۳۲/۲۵ ± ۱/۳۳	*۲۶/۶۳ ± ۰/۵۰
AST (U/L)	۴۳/۲۲ ± ۲/۶۳	۳۵/۸۶ ± ۱/۰۳	*۳۲/۲۲ ± ۱/۴۲	*۲۹/۷۵ ± ۰/۵۳
گلوکز (mg/dl)	۲۹۸/۱۰ ± ۵/۷۰	*۱۱۳/۷۱ ± ۴/۹۶	*۱۰۳/۱۳ ± ۴/۲۶	۲۵۰/۴۰ ± ۱۰/۰۰
فاکتور هفت (درصد فعالیت)	۲۹۸/۱۰ ± ۵/۷۰	۲۹۲/۵۰ ± ۲/۵۰	۲۹۳/۸۰ ± ۱/۸۰	۲۵۰/۴۰ ± ۱۰/۰۰
نیتریت (µmol/l)	۴۳۰/۰۰ ± ۳۶/۷۰	۲۱۴/۱۰ ± ۳۰/۰۰	۲۵۲/۰۰ ± ۱۳/۷۰	۳۰۵/۶۰ ± ۱۰۸/۸۰
نیترات (µmol)	۲۴۹/۳۰ ± ۱۰/۴۰	۳۲۴/۶۰ ± ۴۴/۸۰	۴۳۹/۰۰ ± ۳۹/۷۰	*۲۱۶/۶۰ ± ۲/۶۰
فیبرینوژن (mg/dl)	۲۵۱/۰۰ ± ۴/۶۰	*۲۲۱/۳۰ ± ۳/۲۰	*۲۲۰/۳۰ ± ۲/۹۰	*۲۱۶/۶۰ ± ۲/۶۰
ApoB (mg/dl)	۳۰/۷۸ ± ۱/۰۲	۳۴/۴۳ ± ۱/۰۹	۳۲/۸۶ ± ۲/۰۷	۲۷/۸۸ ± ۰/۸۸

LDL: Low density lipoprotein; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; ApoB: Apolipoprotein B; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase

*: $P < ۰/۰۵$ در مقایسه با گروه پرکلسترول

داده‌ها در جدول فوق به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشند

بحث

میزان بالای چربی در گردش خون یکی از عوامل مهم در ایجاد بیماری آترواسکلروز است و مطالعات نشان می‌دهد که در ایالات متحده و سایر کشورهایی که میزان متوسط مصرف چربی بالاست، احتمال مرگ و میر ناشی از بیماری های عروق کرونری در مقایسه با کشورهایی چون چین و ژاپن بیشتر است (۱۳، ۱۲).

از آن جایی که مرحله Postprandial (پس ازمصرف غذا) زمان زیادی از شبانه روز را به خود اختصاص می‌دهد، بنابراین تغییرات آن از لحاظ مقدار و نوع غذای مصرف شده مهم است. با افزایش کلسترول در رژیم غذایی تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی توسط کبد کاهش می یابد که این امر محتوای کلسترول کبد را افزایش می‌دهد. از طرفی، افزایش سطح کلسترول موجب جلوگیری از سنتز پروتئین های گیرنده LDL در سطح سلول‌ها می‌شود. در نتیجه سلول‌ها نمی‌توانند LDL را به وسیله آندوسیتوز با واسطه گیرنده جذب کنند و این امر باعث افزایش LDL پلاسما خواهد شد (۱۴).

افزایش غلظت کلسترول و تری‌گلیسرید و کاهش غلظت HDL از طریق تأثیر بر متابولیسم اسید آراشیدونیک و تحریک لکوسیت‌ها سبب افزایش تولید رادیکال های آزاد شده (۱۵)، سنتز نیتریک اکسید را درسلول های آندوتلیال کاهش می‌دهد. کاهش نیتریک اکسید به شل شدگی وابسته به آندوتلیوم ماهیچه صاف صدمه می‌زند و رگ را مستعد تشکیل پلاک می کند (۱۶).

افزایش میزان رادیکال‌های آزاد باعث ایجاد و پیشرفت بیماری‌های مختلفی نظیر آترواسکلروز می‌شود (۱۹-۱۷) و آنتی‌اکسیدان‌ها را به عنوان عامل بسیار تأثیرگذار در جلوگیری از پیشرفت این بیماری‌ها مطرح می‌باشند (۲۲-۲۰). احتمال می‌رود، فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالای شوید در این تحقیق یکی از عوامل اصلی کاهش فاکتورهای مطرح در ایجاد آترواسکلروز باشد.

ایزوفلاون ها به وسیله افزایش فعالیت گیرنده‌های LDL و افزایش کاتابولیسم LDL در کبد سطح کلسترول را کاهش می‌دهند؛ این مواد، خاصیت آنتی‌اکسیدانی نیز دارند حضور ایزوفلاون ها در شوید احتمال وجود چنین مکانیسمی را برای اثرگذار بودن این گیاه مطرح می کند (۲۳).

در این مطالعه، به منظور مقایسه اثر یک داروی استاندارد با گیاه مورد نظر از داروی لواستاتین استفاده شد. نتایج حاکی از این بود که لواستاتین توانسته است غلظت گلوکز، فیبرینوژن، LDL، کلسترول،ALT و AST را کاهش دهد ولی بر روی نیتریت، نیترات، فاکتور ۷ و ApoB تأثیری نداشته است. لواستاتین و فلواستاتین به فسفولیپیدهای سطح LDL متصل شده، مانع از انتشار رادیکال های آزاد به داخل هسته لیپوپروتئین می‌شوند و با مهار HMG-CoA ردوکتاز (3-hydroxy-3-methyl coenzyme A reductase) سنتز کلسترول را در کبد کاهش می‌دهند. از طرفی تولید رسپتورهای LDL را افزایش می‌دهند که نتیجه آن افزایش برداشت LDL از خون است. این داروها به فسفولیپیدها در سطح LDL متصل شده، از انتشار رادیکال‌های آزاد تحت فشارهای اکسیداتیو به درون هسته لیپوپروتئین نیز جلوگیری می کنند. استاتین‌ها به‌طور مستقیم موجب تنظیم بیان eNos می‌شوند و باز دارنده بیان CD-11 در سطح سلول هستند و بنابراین موجب کاهش چسبندگی ماکروفاژها به آندوتلیوم عروق می‌شوند. همچنین موجب کاهش MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) از طریق کاهش فعالیت NF-KB (Nuclear factor-kappa B) می‌شوند؛ MCP-1 یک فاکتور رونویسی اصلی در تولید سایر سیتوکاین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۱ و NF-α (Nuclear factor-alpha) می‌باشد (۲۵، ۲۴).

دیابت، یا مرض قند، شایع‌ترین بیماری متابولیک در انسان است و اکثریت قریب به اتفاق ساختارهای بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این بیماری، به علت فقدان نسبی یا مطلق انسولین در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و لیپیدها اختلال ایجاد می‌شود. از مشخصات آن می توان به ناهنجاری در چشم، کلیه، اعصاب، عروق خونی و قلب اشاره کرد (۲۶).

نتایج به‌دست آمده در بخش اثر عصاره شوید بر میزان قند خون با نتایج Nuraliev و Avezov هماهنگ می‌باشد. این

محققان اثر هیپوگلیسمی کوئرستین را در رت‌های دیابتی شده با آلوکسان نشان دادند (۲۷). بعضی از آنتی اکسیدان‌های گیاهی اثر شبه انسولینی دارند و جذب گلوکز را در بافت‌های محیطی افزایش می‌دهند. از سازوکارهای احتمالی دیگر عمل گیاه شوید تأثیر بر سلول های بتا و ترمیم و باسازی سلول های آسیب دیده و تحریک این سلول‌ها به ترشح انسولین قابل ذکر است (۲۸).

از دیگر مکانیسم های احتمالی ترکیبات فنولی می‌توان به اثرات این ترکیبات در ممانعت از عمل آنزیم گلوکز ۶-فسفاتاز اشاره کرد. این آنزیم موجب جدا کردن فسفات از گلوکز استریفیه و این امر، موجب آزاد شدن گلوکز در خون می‌گردد. در نتیجه، کاهش یا توقف فعالیت این آنزیم موجب کاهش قند خون می‌شود (۲۹).

اختلال در فیبرینولیز و انعقاد با پیشرفت بیماری‌های قلبی- عروقی مانند انسداد عروق کرونر، پرفشاری خون و شوک ایسکمیک ارتباط دارد (۳۰). فیبرینوژن به عنوان یک فاکتور التهابی و انعقادی، نقش مهمی در پیچیدگی فرایند آترواسکلروز ایفا می‌کند. اکسیداسیون فیبرینوژن و باقی‌مانده‌های ناشی از فیبرینوژناز، موجب تحرک تجمع پلاکت‌ها و افزایش IL-6 (Interleukin 6) می‌شود (۳۱).

کاهش میزان فیبرینوژن در تحقیق حاضر نشان داده شد. مطالعات بر روی اثر رژیم‌های گیاهی در هموستازی فرآیند انعقاد و فیبرینولیز نشان می‌دهد که بعضی از این ترکیبات در کاهش غلظت فاکتورهای انعقاد یا افزایش فیبرینولیز مؤثر می‌باشند. افزایش فیبرینولیز، زمان پروترومبین و بازدارندگی تجمع پلاکتی نیز با کوئرستین، کامپفرول و میرستین، که از فلاونوئیدها هستند، گزارش شده است (۳۲).

فعالیت فاکتور هفت با افزایش خطر بیماری های قلبی-عروقی ارتباط دارد. افزایش فعالیت این فاکتور بعد از مصرف غذای پرچرب به دلیل افزایش مقدار پروتئین هفت است. فاکتور هفت می‌تواند به‌طور حاد به وسیله غذا تنظیم و تعدیل شود. فلاونوئیدها موجب کاهش فاکتورهای انعقادی از جمله فاکتور هفت می‌شوند (۳۳). عدم کاهش فاکتور هفت در این تحقیق می‌تواند به دلیل کوتاهی مدت مطالعه باشد؛ چرا که سنتز آن در کبد نیاز به زمان کافی دارد.

در پژوهش حاضر، عصاره شوید موجب کاهش معنی‌دار در میزان ALT و AST شد. سطح این آنزیم ها بعد از حمله قلبی، بیماری های کبدی و بیماری‌هایی که موجب آسیب ماهیچه می‌شوند، افزایش می‌یابد (۳۴). مطالعات نشان می‌دهند که ترانس آمینازهای کبدی نشانگر متابولیسم غیرطبیعی لیپوپروتئین ها، به خصوص VLDL هستند، که منجر به تجمع لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید در گردش خون می‌شوند (۳۴). همچنین تحقیقات نشان می‌دهند که تغییر در سبک زندگی و کاهش لیپید موجب بهبود عملکرد کبد در سندرم‌های متابولیک می‌شود (۳۵).

مطالعه طاهر و همکاران نشان داد که ترکیبات آنتی اکسیدانی موجود در عصاره شوید و کرفس موجب کاهش تولید رادیکال‌های آزاد در هپاتوسیت‌ها و کاهش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های ALT و AST و آلکالن فسفاتاز (ALP) شده است (۳۶). کاهش میزان آنزیم های AST و ALT در گروه پرکلسترول دریافت کننده عصاره شوید را می‌توان با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی این گیاه توجیه نمود.

افزایش سنتز نیتریک اکساید (NO) توسط رژیم پرکلسترول ممکن است یک مکانیسم دفاعی برای جبران ادامه غیرفعال شدن NO و حمایت بر ضد فاکتورهای تخریبی باشد (۳۷). مکانیسم پیشنهادی مسؤول برای افزایش نیتریت و نیترات توسط رژیم پرکلسترول عبارتست از افزایش معنی‌دار در سطح آنزیم‌های محرک تولید NO (NOS یا Nitric oxide synthases) توسط انواع سلول‌های دیگر (به‌جای آندوتلیوم) در جریان تخریب‌های پیشرفته‌ای که در آندوتلیال و نورون ایجاد شده است. مطالعات متعدد اثبات کرده است که میزان NOS در دیواره رگی آترواسکلروز در مقایسه با رژیم معمولی افزایش نشان می‌دهد (۳۹،۳۸). مطالعات نشان می‌دهد که برخی از

پلی‌فنول‌ها از طریق تقویت فعالیت NOS موجب اتساع وابسته به آندوتلیوم می‌شوند. مرحله حیاتی برای فعالیت NOS در سلول‌های آندوتلیال افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی است که منجر به تولید NO و در نهایت، موجب اتساع عروق وابسته به آندوتلیوم می‌شود (۴۰). نیتریک اکساید آزاد شده از سلول‌های آندوتلیال e-NOS نام دارد؛ e-NOS یک مولکول حمایت کننده عروقی است که دارای خواص ضد آترواسکلروتیک نظیر مهار تجمع پلاکت‌ها، چسبندگی لوکوسیت‌ها و پرولیفراسیون سلول ماهیچه صاف و تحریک بیان ژن‌های دخالت کننده در آتروژنز می‌باشد. بنابراین، e-NOS یک هدف واقعی در فارماکولوژی قلبی- عروقی محسوب می‌شود (۴۱).

نتایج این تحقیق نشان داد که مصرف شوید موجب کاهش عوامل خطرساز آترواسکلروز می‌شود. این امر می‌تواند از طریق مهار استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپید محقق شود. این مطالعه خواص ضدالتهابی و هیپولیپیدمی شوید را به اثبات می‌رساند. همچنین در این تحقیق خاصیت آنتی‌گلسیمی شوید نیز مشخص شد. از آن جایی که گلوکز خون با افزایش استرس اکسیداتیو ارتباط دارد، این اثر می‌تواند تأثیر حمایتی شوید را نیز به اثبات برساند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان دهنده تأثیر حمایتی مصرف عصاره شوید بر روی برخی از عوامل خطرساز آترواسکلروز و ایجاد تغییرات مطلوب بر سطح لیپوپروتئین‌ها می‌باشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه دکترای پزشکی است و بودجه آن توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد تأمین شده است.

References

1. Campbell JH, Efendy JL, Smith NJ, Campbell GR. Molecular basis by which garlic suppresses atherosclerosis. *J Nutr* 2001; 131(3s): 1006S-9S.
2. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60(3): 473-85.
3. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and oxidative stress: a review. *Med Sci Monit* 2004; 10(6): RA141-RA147.
4. Arora R, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R, et al. Radioprotection by plant products: present status and future prospects. *Phytother Res* 2005; 19(1): 1-22.
5. Zargari A. Medicinal plants. 4th ed. Tehran, Iran: University of Tehran Press; 1990.
6. Reineccius G. Source book of Flavors. London, UK: Chapman and Hall; 1994.
7. Teuber H, Herrmann K. Flavonol glycosides of leaves and fruits of dill (Anethum graveolens L.). II. Phenolics of spices (author's transl). *Z Lebensm Unters Forsch* 1978; 167(2): 101-4. [In German].
8. Trease GE, Evans WC. Pharmacognosy. 10th ed. Oxford, UK: Baillière Tindall; 1972.
9. Markakis P. Anthocyanins as food colors. NewYork, NY: Academic Press; 1982.
10. Gorinstein S, Drzewiecki J, Leontowicz H, Leontowicz M, Najman K, Jastrzebski Z, et al. Comparison of the bioactive compounds and antioxidant potentials of fresh and cooked Polish, Ukrainian, and Israeli garlic. *J Agric Food Chem* 2005; 53(7): 2726-32.

11. Daher CF, Abou-Khalil J, Baroody GM. Effect of acute and chronic grapefruit, orange, and pineapple juice intake on blood lipid profile in normolipidemic rat. *Med Sci Monit* 2005; 11(12): BR465-BR472.

12. Brizzi P, Tonolo G, Carusillo F, Malaguarnera M, Maioli M, Musumeci S. Plasma lipid composition and LDL oxidation. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(1): 56-60.

13. Cooke JP. Nutriceuticals for cardiovascular health. *The American Journal of Cardiology* 1998; 82(10A): 43s-6s.

14. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1685-95.

15. Prasad K, Lee P. Suppression of oxidative stress as a mechanism of reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8(1): 61-9.

16. Kraml P, Syrovatka P, Stipek S, Fialova L, Koprivova H, Potockova J, et al. Hyperlipoproteinemia impairs endothelium-dependent vasodilation. *Physiol Res* 2004; 53(5): 471-80.

17. Nasri H, Mortazavi M, Ghorbani A, Shahbazian H, Kheiri S, Baradaran A. Oxford-MEST classification in IgA nephropathy patients: a report from Iran. *J Nephropathology* 2012; 1(1): 31-42.

18. Tolou-Ghamari Z. Nephro and neurotoxicity of calcineurin inhibitors and mechanisms of rejections: a review on tacrolimus and cyclosporin in organ transplantation. *J Nephropathology* 2012; 1(1): 23-30.

19. Karimifar M. Deep vein thrombosis in combination with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *J Nephropathology* 2012; 1(1): 57-8.

20. Khajehdehi P. Turmeric: reemerging of a neglected Asian traditional remedy. *J Nephropathology* 2012; 1(1): 17-22.

21. Rafieian-Kopaei M, Nasri H, Nematbakhsh M, Baradaran A, Gheissari A, Rouhi H, et al. Erythropoietin ameliorates genetamycin-induced renal toxicity: a biochemical and histopathological study. *J Nephropathology* 2012; 2(1): 109-16.

22. Tavafi M. Inhibition of gentamicin-induced renal tubular cell necrosis. *J Nephropathology* 2012; 1(2): 83-5.

23. Lissin LW, Cooke JP. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1403-10.

24. Aviram M, Fuhrman B. Polyphenolic flavonoids inhibit macrophage-mediated oxidation of LDL and attenuate atherogenesis. *Atherosclerosis* 1998; 137(Suppl): S45-S50.

25. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(5): 1212-7.

26. Mandrup-Poulsen T. Diabetes. *BMJ* 1998; 316(7139): 1221-5.

27. Nuraliev I, Avezov GA. The efficacy of quercetin in alloxan diabetes. *Eksp Klin Farmakol* 1992; 55(1): 42-4. [In Russian].

28. Hii CS, Howell SL. Effects of epicatechin on rat islets of Langerhans. *Diabetes* 1984; 33(3): 291-6.

29. Armulik A. Splice variants of human beta 1 integrins: origin, biosynthesis and functions. *Front Biosci* 2002; 7: d219-d227.

30. Noto D, Barbagallo CM, Cefalu' AB, Cavera G, Sapienza M, Notarbartolo A, et al. Factor VII activity is an independent predictor of cardiovascular mortality in elderly women of a Sicilian population: results of an 11-year follow-up. *Thromb Haemost* 2002; 87(2): 206-10.

31. Roitman EV, Azizova OA, Morozov YA, Aseichev AV. Effect of oxidized fibrinogens on blood coagulation. *Bull Exp Biol Med* 2004; 138(3): 245-7.

32. Schoene NW, Guidry CA. Dietary soy isoflavones inhibit activation of rat platelets. *J Nutr Biochem* 1999; 10(7): 421-6.

33. Vaisanen S, Rankinen T, Penttila I, Rauramaa R. Factor VII coagulant activity in relation to serum lipoproteins and dietary fat in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1995; 73(3): 435-8.

34. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35(4): 898-904.

35. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38(4): 1008-17.

36. Taher M, Ghannadi A, Karmiyan R. Effects of volatile oil extracts of Anethum graveolens L. and Apium graveolens L. seeds on activity of liver enzymes in rat. *J Qazvin Univ Med Sci* 2007; 11(2): 8-12.

37. Ferlito S, Gallina M, Catassi S, Bisicchia A, Di Salvo MM. Nitrite plasma levels in normolipemic and hypercholesterolemic patients with peripheral occlusive arteriopathy. *Panminerva Med* 1999; 41(4): 307-9.

38. Minor RL, Myers PR, Guerra R, Bates JN, Harrison DG. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 86(6): 2109-16.

39. Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG, et al. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 2479-88.

40. Andriambeloson E, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Mechanism of endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(2): 248-54.

41. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190(3): 244-54.

Comparison between the Effects of Hydroalcoholic Extract of Dill and Statins on Lipid Profile

Setorki1 M., Ph.D.[1], Shahinfard N., B.Sc.[2], Ansari R., M.Sc.[3], Forouzandeh Z., M.Sc.[4], Asgharzadeh S., D.V.M.[5], Rafieian-Kopaei M., Ph.D.[6*]

1. Assistant Professor of Physiology, Department of Biology, Izeh Branch, Islamic Azad University, Izeh, Iran
2. Midwife, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
3. Postgraduate of Histology, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
4. Postgraduate of Animal Physiology, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
5. Veterinary Doctor, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
6. Professor of Pharmacology, Medical Plants Research Center, Shahrkord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

*Corresponding author, Email: rafieian@yahoo.com

(Received: 10 Sep. 2011 Accepted: 29 Dec. 2012)

Abstract

Background and Aims: A transient increase of blood concentration of lipids after meal is able to increase the risk of atherogenesis. This study aimed to determine the effects of *Anethum graveolens L.* (dill) consumption on atherosclerosis and hepatic risk factors.

Methods: In an experimental study, 32 male New Zealand rabbits were randomly allocated to four groups to receive normal diet, a diet containing 1% cholesterol, a diet containing 1% cholesterol plus 200 mg/kg dill powder, and a diet containing 10 mg/kg lovastatin. Risk factors of atherosclerosis including glucose, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), apolipoprotein B (ApoB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), nitrite, nitrate, fibrinogen, and factor VII were measured and compared between different groups.

Results: Consumption of dill caused a significant reduction in glucose compared to the hypercholesterolemic diet group. Dill powder significantly decreased LDL-C, TC, AST, ALT, and fibrinogen. No significant differences were found between dill group and hypercholesterolemic diet group in ApoB, factor VII, nitrite, and nitrate.

Conclusion: According to our findings, postprandial consumption of dill may have beneficial effects on atherosclerosis and hepatic risk factors.

Keywords: Anethum graveolens, Atherosclerosis, Dill, Lipid profile

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2013; 20(2): 158-168