مقاله پژوهشی

اثرات درمانی عصاره هیدروالکلی گیاه چایل اوتی در خرگوش‌های مبتلابه هایپرکلسترولمی

سید میثم ابطحی فروشانی[1*]، وحید محمدی[2]، علی اصغر تهرانی[3]، هادی اسمعیلی گورچین قلعه[1و4]، بهمن منصوری مطلق[1]

۱- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
۲- گروه بیماری‌های درونی و کلینیکال پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
۳- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
۴- مرکز تحقیقات ویروس شناسی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۲۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۳/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: هدف این مطالعه بررسی اثرات ضد آترواسکلروزی عصاره هیدروالکلی گیاه چایل اوتی در خرگوش‌های هایپرکلسترومیک بود.

مواد و روش‌ها: گروه رژیم معمول شامل ۵ خرگوش سالم بود که به مدت ۷۵ روز با رژیم غذایی استاندارد تغذیه شدند. گروه رژیم پر کلسترول شامل ۲۰ خرگوش بود که به مدت ۷۵ روز با رژیم غذایی پرکلسترول (۱٪ وزن غذا) تغذیه شدند. این خرگوش‌ها ۴۵ روز پس از شروع به ۴ گروه برابر شامل گروه‌های مبتلا (رژیم پرکلسترول) و تحت درمان روزانه با عصاره هیدروالکلی چایل اوتی به ترتیب به میزان ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg تقسیم شدند.

نتایج: در روز ۴۵ و ۷۵ روز پس از شروع به‌غیراز قند خون شاخص‌های تری گلیسیرید، کلسترول تام، HDL و LDL، شاخص آتروژنیک (نسبت LDL به HDL)، CRP، فیبرینوژن، سطح سرمی نیتریک اکساید و مالون دی آلدهید در گروه با رژیم پرکلسترول و بدون درمان نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌داری نشان داد. مصرف خوراکی عصاره چایل اوتی به مدت ۳۰ روز پس از استقرار هایپرکلسترولمی در همه دوزها، موجب کاهش معنی‌دار کلسترول، تری گلیسیرید، LDL و سطح مالون دی آلدهید شد. دوز ۲۰۰ و ۴۰۰mg/kg عصاره، همچنین موجب کاهش شاخص آتروژنیک، CRP، فیبرینوژن و سطح مالون دی آلدهید، هم‌زمان با افزایش سطح HDL، نسبت به خرگوش‌های مبتلا شد. سطح سرمی نیتریک اکساید تنها در دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از عصاره، کاهش معنی‌داری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در کاهش اثرات هایپرکلسترولمی در مدل حیوانی اثرات خوبی را نشان داد.

کلمات کلیدی: چایل اوتی، آترواسکلروزیس، هایپرلیپیدمی، خرگوش

مقدمه

در طی دهه‌های گذشته تغییر روند زندگی مردم به سمت کم‌تحرکی، مصرف غذاهای آماده و پرچرب و همچنین مصرف دخانیات موجب افزایش بروز بیماری‌های قلبی-عروقی شده است (۱). به‌طوری‌که امروزه بیماری‌های مرتبط با موارد فوق، ازجمله مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر به‌حساب می‌آیند. متأسفانه بر اساس گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی ۸۲ درصد موارد مرگ‌ومیر ناشی از حوادث قلبی و عروقی در کشورهای کم توسعه یا درحال‌توسعه رخ می‌دهد (۱ و ۲). یک مکانیسم مؤثر و شناخته‌شده در ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی، تشکیل پلاک آترومی (Atheroma plaque) یا آترواسکلروتیک (Atherosclerotic plaque) در عروق است (۳). ضایعه آترومی از یک کلاهک فیبروز سطحی تشکیل می‌شود که حاوی سلول‌های عضلات صاف، گلبول‌های سفید و ماکروفاژها است. پلاک آترومی دارای یک هسته مرکزی نکروتیک است که از سلول‌های مرده، کلسترول، ماکروفاژهای کف‌آلود و پروتئین‌های پلاسما تشکیل می‌شود (۲). بر اساس دانسته‌های کنونی بیماری آترواسکلروز یک بیماری التهابی در نظر گرفته می‌شود (۴). عوامل مختلفی

*نویسنده مسئول: سید میثم ابطحی فروشان، گروه میکروب شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
Email: sm.abtahi@urmia.ac.ir
https://orcid.org/0000-0003-2579-6618

بر شروع و پیشرفت التهاب اثر می‌گذارند که از آن جمله می‌توان از رادیکال‌های آزاد، پرفشاری خون، دیابت قندی، تغییرات ژنتیکی، هایپرکلسترولمی و حتی برخی از میکروارگانیسم‌ها از قبیل هرپس ویروس‌ها و کلامیدیاها را نام برد (۲ و ۵). بنابراین ترکیباتی که بتواند بر هر یک از موارد فوق مؤثر واقع شود، ممکن است که به‌عنوان یک عامل درمانی سودمند در روند آترواسکلروز مطرح گردد.

داروهای گیاهی طی قرون متمادی تنها منبع قابل‌دسترس جهت درمان دردها و آلام بوده‌اند. در عصر حاضر باوجود پیشرفت و توسعه چشمگیر کاربرد داروهای سنتزی، هنوز گیاهان دارویی و اشکال دارویی حاصل از آن‌ها در مقیاس وسیعی مورداستفاده قرار می‌گیرند، به‌طوری‌که در برخی کشورها از اجزاء لاینفک سیستم دارودرمانی محسوب می‌شوند و بازار تجارت آن‌ها نیز در مقایسه با سایر داروهای شیمیایی رونق افزون‌تری دارد (۶). بسیاری بر این باورند که محصولات طبیعی کاملاً سالم و بی‌ضرر هستند، هرچند که چنین تصوری درست نیست (۷). طب سنتی به سیستم‌های بهداشت و سلامت بسیاری از کشورهای جهان ازجمله چین، مکزیک، نیجریه و تایلند وارد شده است. علاوه بر کشورهای جهان سوم در کشورهای غربی و به‌خصوص اروپا نیز گرایش و تقاضا برای طب سنتی باوجود در دسترس بودن علم پزشکی نوین، در حال افزایش است (۸). با همه این تفاسیر استفاده از گیاهان دارویی نیازمند انجام بررسی‌های گسترده و کارآزمایی‌های آزمایشگاهی و بالینی است (۷).

از زمان‌های دور گیاه چایل اوتی (مرغ ویا چایر) (*Cynodon dactylon*) در برخی از مناطق ایران ازجمله در آذربایجان به‌عنوان یک گیاه دارویی شناخته‌شده و در طب سنتی این منطقه، ریشه و ریزوم آن برای درمان بیماری‌هایی نظیر تهوع، استفراغ، فشارخون بالا و ناراحتی‌های گوارشی استفاده می‌شود. همچنین گیاه نامبرده در باورهای سنتی مردم منطقه آذربایجان به‌عنوان داروی ضد چربی خون نیز کاربرد دارد (۹). ازجمله ترکیبات عصاره این گیاه می‌توان به بتا کاروتن، بتا سیسترول (β-sitosterols)، ویتامین C، اسیدپالمیتیک، فلاونوئیدها، ساپونین‌ها، تری ترپنوئیدها (triterpenoid)، آلکالوئیدها، فورفورال، گلوکز، فروکتوز و سلنیوم اشاره نمود (۱۰). باوجودی که اثرات متعددی از قبیل اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی به این گیاه نسبت داده شده است (۱۱)، ولی تاکنون تحقیق جامعی در مورد اثرات احتمالی ضد آترواسکلروتیک این گیاه صورت نگرفته است. بنابراین در این مطالعه بر آن شدیم که به ارزیابی اثرات عصاره هیدروالکلی گیاه به‌صورت درمانی در خرگوش‌های تحت جیره غذایی پرکلسترول بپردازیم.

مواد و روش‌ها

جامعه موردمطالعه و گروه‌بندی

این مطالعه از نوع مداخله ای- تجربی بود. جامعه موردمطالعه، شامل ۲۵ سر خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزیلندی با وزن متوسط ۱/۷ تا ۲ کیلوگرم است که از مؤسسه رازی کرج خریداری و به خانه حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه انتقال یافتند. به‌منظور تطابق با محیط، خرگوش‌ها به مدت دو هفته تحت رژیم پایه و شرایط استاندارد ازلحاظ نور (۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی)، رطوبت نسبی ۵۵ درصد و درجه حرارت ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. خرگوش‌ها در این مدت با رژیم استاندارد Fosskorn Super تهیه‌شده از انستیتو پاستور تغذیه شدند. هر کیلوگرم از این رژیم شامل ۱۴۰ گرم پروتئین، ۱۵۰ گرم فیبر و ۳۰ گرم آب است. کلیه مراحل انجام تحقیق مورد تائید کمیته اخلاق دانشگاه ارومیه (با کد اخلاق ۲۷. ۸. ۹۲ م.پ.) قرار گرفت.

پس از طی این مدت خرگوش‌های خریداری‌شده در ابتدا در گروه‌های زیر به‌صورت تصادفی تقسیم شدند:

گروه رژیم معمول: شامل پنج سر خرگوش سالم بود که به مدت ۷۵ روز با رژیم غذایی استاندارد تغذیه شدند.

گروه رژیم پر کلسترول: شامل ۲۰ سر خرگوش بود که به مدت ۷۵ روز با رژیم غذایی پرکلسترول (کلسترول ۱٪ وزن غذا) تغذیه شدند.

به‌منظور اثبات بروز روند آترواسکلروز در روز ۴۵ پس از آغاز بیماری از کلیه حیوانات به ترتیبی که در زیر خواهد آمد، خون‌گیری شده و پروفایل بیوشیمیایی خون ارزیابی شد. در ادامه خرگوش‌های رژیم پرکلسترول در چهار گروه مساوی و به‌صورت تصادفی به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه مبتلا: شامل ۵ سر خرگوش بود که به مدت ۳۰ روز دیگر با رژیم غذایی پرکلسترول (کلسترول ۱٪ وزن غذا) تغذیه شدند. این دسته از خرگوش‌ها همزمان به مدت ۳۰ روز بافر نرمال سالین را در حجم برابر با گروه‌های تیمار دریافت کردند.

گروه‌های تیمار ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰: هرکدام شامل پنج سر خرگوش بودند که مشابه گروه قبل به مدت ۳۰ روز دیگر با رژیم

غذایی پرکلسترول تغذیه شدند. این دسته از خرگوش‌ها هم‌زمان به مدت ۳۰ روز، تحت تیمار خوراکی با عصاره هیدروالکلی چایل اوتی به ترتیب به میزان ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت خوراکی قرار گرفتند.

تهیه عصاره گیاهی:

بعد از تهیه گیاه چایل اوتی، جنس و گونه آن توسط کارشناس تعیین گردید. سپس به‌وسیله دستگاه خردکننده، کل گیاه به‌صورت پودر درآورده شد. عصاره هیدروالکلی (حلال آب و اتانول به نسبت حجمی ۵۰ به ۵۰) بر اساس شیوه‌ای مشابه با نجفی و همکاران تهیه شد (۱۲).

آزمایش‌های بیوشیمیایی:

قبل از شروع مطالعه، روز ۴۵ و پس از پایان آن جانوران به مدت ۱۲ ساعت در حالت ناشتا قرار داده شدند. سپس نمونه خون از رگ میانی گوش جهت بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی گرفته شد. قند خون، کلسترول تام، تری گلیسیرید، LDL-کلسترول و HDL -کلسترول با استفاده از کیت‌های آنزیمی زیست‌شیمی، ایران اندازه‌گیری شد. نسبت LDL به HDL به‌عنوان شاخص آتروژنیک گزارش شد. فیبرینوژن و سطح CRP با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون، ایران و سطح مالون دی آلدهید به شیوه Satoh اندازه‌گیری شد (۱۱). سطح نیتریک اکساید سرم به شیوه گریس و با کیت ساخت شرکت زیست سیب فن، ایران اندازه‌گیری شد (۱۳).

آنالیز آماری:

جهت مقایسه داده‌ها از آزمون واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون توکی استفاده شد. $p < ۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

ارزیابی‌های انجام‌شده در روز ۴۵ و ۷۵ پس از آغاز مطالعه مشخص نمود که شاخص‌های مرتبط با پروفایل چربی (شامل تری گلیسیرید، کلسترول تام، LDL و شاخص آتروژنیک- جدول ۱) هم‌زمان با شاخص‌های التهابی (شامل سوح CRP و فیبرینوژن، نیتریک اکساید سرمی و مالون دی آلدهید- جدول ۲) در گروه دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول افزایش معنی‌داری یافت. بااین‌حال سطح HDL در گروه دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دارای رژیم عادی یافت (جدول ۱). قند خون ناشتا در بین دو گروه تغییر معنی‌داری نیافت (جدول ۱)؛ بنابراین در این شرایط خرگوش‌های دریافت رژیم پرکلسترول در روز ۴۵ پروفایل بیوشیمیایی و التهابی هایپرکلسترولمی را نشان دادند.

جدول ۱- ارزیابی تغییرات پروفایل چربی در خرگوش‌های موردمطالعه

	قند خون ناشتا (mg/dL)	تری گلیسیرید (mg/dL)	کلسترول تام (mg/dL)	HDL(mg/dL)	LDL(mg/dL)	شاخص آتروژنیک
سالم	۱۳۹/۵۷±۱/۵۱ a	۱۸۷/۰۲±۹/۷۸a	۱۴۳/۸۷±۱۱/۶۵ a	۷۳/۲۰±۳/۰۶ a	۵۲/۳۹±۶/۵۹ a	۰/۸۱۸±۰/۱۱۹ a
مبتلا-روز ۴۵	۱۴۰/۴۱±۱/۵۳a	۷۵۱/۷۲±۱۱/۳۴b	۸۰۲/۶۱±۱۴/۳۵a	۳۵/۷۲±۰/۷۲b	۳۹۹/۵±۳۶/۴۱ b	۱۰/۱۶±۰/۶۲ b
مبتلا-روز ۷۵	۱۴۱/۴۴±۱/۴۲a	۹۰۴/۹۰±۱۸/۵۲c	۹۸۹/۶۱±۱۶/۲۵ c	۲۵/۳۶±۰/۸c	۴۹۷/۵±۶۶/۶۸c	۲۰/۲۱±۱/۰۲c
مبتلا-عصاره (۱۰۰mg/kg)	۱۴۱/۶۶±۲/۱۶ a	۳۳۸/۴۲±۲۴/۷۲d	۶۲۹/۳۱±۱۱ d	۳۱/۲۲±۴/۰۶d	۴۵۲/۳۱±۳۶/۳۷d	۱۶/۰۶±۰/۷۴d
مبتلا-عصاره (۲۰۰mg/kg)	۱۴۲/۶۶±۲/۰۸a	۳۰۳±۱۹/۲۴ b	۵۱۰/۶۱±۱۴/۹۵e	۳۵/۸۸±۱/۴۷b	۳۵۴/۸۸±۱۶/۸۶b	۸/۱۹±۰/۵۲ e
مبتلا-عصاره (۴۰۰mg/kg)	۱۴۳/۵±۱/۷۳ a	۲۰۱±۱۹/۲۴ b	۳۲۳/۶۵±۶/۵۸f	۴۵/۳۴±۱/۹۴e	۲۳۴/۸۸±۱۵/۴۹c	۶/۱۰±۰/۵۱f

حروف غیر همسان نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $p<۰/۰۵$ است.

بر اساس نتایج به نظر می‌رسد که مصرف خوراکی عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۳۰ روز پس از استقرار هایپرکلسترولمی در خرگوش‌ها، موجب کاهش معنی‌دار کلسترول و تری گلیسیرید و سطح مالون دی آلدهید نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۷۵ روز شد، به‌طوری‌که کلیه این شاخص‌ها به‌طور معنی‌داری از سطوح این فاکتورها در مورد خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵ روز، نیز در سطح پایین‌تری قرار گرفت (جدول ۱ و جدول ۲). سطوح شاخص آتروژنیک، CRP و فیبرینوژن باوجود کاهش معنی‌دار نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۷۵ روز، همچنان سطح بالاتری را نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵ روز را نشان داد (جدول ۱ و جدول ۲).

مصرف خوراکی عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار کلسترول و تری گلیسیرید، LDL، شاخص آتروژنیک، CRP، فیبرینوژن و سطح مالون دی آلدهید، هم‌زمان با افزایش سطح HDL، نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت به مدت ۷۵ روز شد، به‌طوری‌که شاخص‌های کلسترول وتری گلیسیرید و شاخص آتروژنیک به‌طور معنی‌داری از سطوح این فاکتورها در مورد خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵ روز در سطح پایین‌تری قرار گرفت (جدول ۱ و جدول ۲). سطوح HDL، CRP، LDL، فیبرینوژن و مالون دی آلدهید ازنظر آماری به حد مشابه با گروه دریافت‌کننده رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵ روز رسید (جدول ۱ و جدول ۲). بااین‌حال این میزان از عصاره در سطح سرمی نیتریک اکساید تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد (جدول ۲).

جدول ۲- ارزیابی تغییرات فاکتورهای التهابی در خرگوش‌های موردمطالعه

	CRP (mg/dL)	فیبرینوژن (mg/dL)	نیتریک اکساید (µM)	مالون دی آلدهید (mol/L))
سالم	۱/۳۶±۰/۲۵۱ [a]	۱۵۵/۸۱±۵/۶۶ [a]	۶۱/۰۶±۳/۱۷ [a]	۱/۲۳±۰/۴۲ [a]
مبتلا-روز ۴۵	۲/۱±۰/۳ [b]	۲۲۰/۳۹±۱۲/۳۳ [b]	۹۱/۷۴±۲/۲۱ [b]	۱/۹۳±۰/۶۱ [b]
مبتلا-روز ۷۵	۲/۶±۰/۲ [c]	۲۸۱/۰۷±۱۷/۵۳ [c]	۱۲۷/۷۴±۵/۵۱ [c]	۲/۴۳±۰/۲۵ [c]
مبتلا-عصاره (۱۰۰mg/kg)	۲/۳±۰/۲ [d]	۲۶۹/۰±۱۴/۵۲ [d]	۱۲۳/۵±۵/۰۱ [c]	۱/۵۳±۰/۱۵ [d]
مبتلا-عصاره (۲۰۰mg/kg)	۱/۹۶±۰/۱۵۲ [b]	۲۲۹/۶۶±۹/۰۷ [b]	۱۱۹/۳۳±۲/۵۱ [c]	۱/۸۳±۰/۱۱ [b]
مبتلا-عصاره (۴۰۰mg/kg)	۱/۷۶±۰/۱۶۲ [e]	۲۰۴/۶۶±۱۹/۴۲ [e]	۹۸/۱±۲/۶۴ [d]	۱/۳۶±۰/۱۱ [a]

حروف غیر همسان نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۵ است.

مصرف خوراکی عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۳۰ روز پس از استقرار هایپرکلسترولمی در کنار ایجاد تغییرات مشابه با گروه دریافت‌کننده عصاره به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم توانست که سطح سرمی نیتریک اکساید را به‌طور معنی‌داری نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پر کلسترول به مدت ۷۵ روز را کاهش دهد (جدول ۲). کلیه شاخص‌ها به‌غیراز نیتریک اکساید بهبود بهتری را نسبت به خرگوش‌هایی که ۴۵ روز رژیم پرکلسترول را دریافت نموده بودند نشان دادند. بااین‌حال سطح نیتریک اکساید در این رژیم همچنان نسبت به خرگوش‌های دریافت‌کننده رژیم پر کلسترول به مدت ۴۵ روز بالاتر بود (جدول ۲).

در مقایسه بین گروه‌های درمانی، درمان با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌طور معنی‌داری موجب بهبود بهتری نسبت به دو گروه‌درمانی دیگر شد. کاهش سطح تری گلیسیرید و مالون دی آلدهید در گروه درمان شده با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم

به حدی بود که با خرگوش‌های سالم تغییر معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱ و جدول ۲).

بحث

بر اساس نتایج این تحقیق به نظر می‌رسد هم‌راستا با باورهای سنتی برخی از مردمان آذربایجان غربی مصرف عصاره هیدروالکلی گیاه به‌طور مفیدی بر روی پروفایل چربی خون و شاخص‌های التهابی در حیوانات هایپرکلسترومیک مؤثر است. با توجه به افزایش سطح کلسترول، تری‌گلیسیرید و شاخص آتروژنیک به نظر می‌رسد که مصرف رژیم پرکلسترول به مدت ۴۵ روز به‌خوبی موجب ایجاد شرایط هایپرکلسترولمی در خرگوش‌ها شده است. به‌طور مشابه در مطالعات گذشته نیز نتایج مشابهی در صورت استفاده از رژیم پرکلسترول (۱ درصد) گزارش شده است (۱۵-۱۴). همچنین در مطالعات گذشته ایجاد پلاک‌های آترومیک در خرگوش‌های تحت رژیم پرکلسترول ۱ درصد پس از ۷۵ روز تأکید شده است (۱۵-۱۴). در شرایط واقعی به غیر برخی از موارد هایپرکلسترولمی فامیلی، بیماری در افراد پس از ایجاد و استقرار هایپرکلسترولمی تشخیص داده می‌شود. نتایج این تحقیق نیز به به‌خوبی نشان داد که عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در همه دوزها در کاهش سطوح کلسترول، تری گلیسیرید و همچنین شاخص آتروژنیک موفق عمل می‌کند. کاملاً مشخص است که هایپرکلسترولمی مقدمه و پیش‌زمینه لازم جهت آترواسکلروز را فراهم می‌دارد. بر اساس مرور مطالب علمی به نظر نمی‌رسد که اطلاعات چندانی در مورد اثرات ضد هایپرکلسترولمی یا آترواسکلروزی گیاه چایل اوتی در دسترس باشد. بااین‌حال نتایج برخی از مطالعات صورت گرفته حاکی از آن است که گیاه چایل اوتی در حیوانات دیابتی شده با دوز بالای استرپتوزوسین، در کنار کاهش سطح قند خون منجر به بهبود افزایش کلسترول ناشی از دیابتی شدن نیز شده است (۱۶). به‌طور مثال نشان داده شده است که مصرف خوراکی عصاره چایل اوتی منجر به کاهش معنی‌دار سطح کلسترول تام سرم، LDL، TG و افزایش معنی‌دار HDL در موش‌های دیابتی شده با دوز بالای STZ و موش‌های مبتلابه دیابت خودایمن می‌شود (۱۶).

با توجه به ماهیت التهابی آترواسکلروز، ممکن است که استفاده از داروهای ضدالتهاب از قبیل پیروکسیکام، کتوبروفن و دیکلوفناک در پیشگیری و یا تخفیف عوارض آترواسکلروز مفید باشد. البته عوارض جانبی فراوان این ترکیبات مانع استفاده گسترده از آن‌ها در درمان آترواسکلروز است (۱۸-۱۷). در همین راستا، امروزه توجه زیادی به استفاده از گیاهان دارویی با خواص ضدالتهابی و کاهنده چربی خون شده است. اثرات ضدالتهابی گیاه چایل اوتی به‌خوبی شناخته‌شده است. به‌طور سنتی در هند از این گیاه برای درمان بیماری‌های مزمن التهابی استفاده می‌شود (۱۹). واکنش‌های التهابی و پاسخ‌های ایمنی به نحو قابل‌توجهی درهم‌تنیده شده‌اند (۲۰). هیپرکلسترولمی موجب فعال شدن موضعی سلول‌های اندوتلیوم در شریان‌های بزرگ و متوسط گشته و احتباس LDL، در لایه داخلی رگ‌ها، عامل اصلی در شروع روند تشکیل آتروم و فراخوانی سلول‌های ایمنی از قبیل لنفوسیت‌های T و مونوسیت‌ها به این لایه باشد. واکنش گیرنده‌های رفتگر موجود در سطح سلول‌های ماکروفاژ و لیپوپروتئین‌ها منجر به ترشح سایتوکاین پیش التهابی می‌شود (۲۲-۲۱). به‌طور جالب‌توجهی در مطالعات پیشین خاصیت تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی توسط فراکشن‌های مختلف عصاره چایل اوتی بر روی موش‌های سفید گزارش شده است. عصاره چایل اوتی موجب افزایش تولید آنتی‌بادی و پاسخ‌های ایمنی هومورال و به‌تبع آن کاهش پاسخ‌های ایمنی سلولی و لنفوسیت‌های T می‌گردد (۲۳). در مطالعات گذشته به نقش لنفوسیت‌های T در ایجاد و گسترش ضایعات بیماری آترواسکلروز اشاره شده است (۲۲-۲۱). بنابراین لااقل قسمتی از آثار مفید عصاره هیدروالکلی چایل اوتی درزمینه کاهش تری گلیسیرید، کلسترول، فاکتور آتروژنیک که در این مطالعه مشاهده شد، ممکن است که به دلیل تعدیل واکنش‌های ایمنی درگیر در روند هایپرکلسترولمی و آترواسکلروز باشد. نکته جالب آنکه کاهش سطح تری گلیسیرید در گروه درمان شده با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به حدی بود که با خرگوش‌های سالم تغییر معنی‌داری نشان نداد.

پروتئین واکنش‌دهنده (CRP) موجود در خون یک نشانگر پاسخ التهابی (ایمنی) است. اندازه‌گیری سطح سرمی CRP اغلب برای تعیین پروسه‌های التهابی و عفونی به کار می‌رود (۲۴). با توجه به ماهیت التهابی بیماری آترواسکلروز، سطح CRP ممکن است در زمان شروع تشکیل پلاک‌های آترواسکلروزی در سرخرگ‌ها افزایش یابد. میزان زیاد CRP، به‌اندازه میزان زیاد LDL در پیش‌بینی خطر حمله قلبی قابل‌اعتماد است (۲۱ و ۲۴). حتی در برخی از تحقیقات نشان داده شده است که در برخی افراد، سطوح بالای CRP (مستقل از کلسترول بالا) عامل

خطر قابل‌توجهی برای بروز حملات قلبی است (۲۴). همانند CRP، افزایش سطح فیبرینوژن نیز یکی از نشانگرهای افزایش پاسخ التهابی در بدن است. بین مقدار این گلیکوپروتئین و میزان بروز بیماری‌های قلبی- عروقی نیز ارتباط معنی‌داری موجود است (۲۵). همان‌طور که انتظار می‌رفت در این مطالعه رژیم غذایی پرکلسترول موجب افزایش این دو فاکتور شد. تیمار با عصاره چایل اوتی در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌طور موفقیت‌آمیزی در بازگردانی سطح CRP به مقادیر مناسب‌تر موفق بوده است. البته کاهش سطح فیبرینوژن تنها در دوز بالای عصاره رخ داد. بر اساس مطالعه‌ی جالبی که اخیراً انجام شده است، به نظر می‌رسد باوجودی که سطح هر دو شاخص CRP و فیبرینوژن به‌عنوان یک فاکتور پیشگویی‌کننده آترواسکلروز مطرح هستند، ولی ارتباط مستقیمی بین تغییر سطح این دو فاکتور نسبت به هم وجود ندارد (۲۶).

افزایش غلظت کلسترول و تری گلیسیرید و کاهش غلظت HDL از طریق تأثیر بر متابولیسم اسید آراشیدونیک و تحریک مونوسیت/ماکروفاژها سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می‌شود که تشدید اترواسکلروز و آسیب عروقی را به همراه دارد (۱۲ و ۲۷). افزایش سطح رادیکال‌های آزاد اکسیژن از طریق اکسیداسیون LDL موجبات راه انداختن واکنش‌های التهابی و ایمنی و تشدید بیماری می‌شوند (۱۸ و ۲۱، ۲۲ و ۲۷). بنابراین استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در جلوگیری از ایجاد و پیشرفت بیماری منطقی به نظر می‌رسد (۲۷). ازآنجایی‌که مطالعات فیتوشیمیایی، نشان دادند گیاه *Cynodon dactylon* غنی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدهاست (۱۱) احتمالاً بخش مهمی از اثرات درمانی این گیاه که در این مطالعه مشاهده شد، مربوط به این بخش است. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا مانند کاتالاز باعث سمیت زدایی رادیکال‌های آزاد آسیب‌رسان هستند. کاهش فعالیت این آنزیم در موش‌های دیابتی مبتلابه هایپرلیپیدمی مشاهده شده است (۲۸). مطالعات چندی نشان داده‌اند که استفاده از مواد حاوی آنتی‌اکسیدان‌های پلی فنولی که در گیاهانی ازجمله چایل اوتی به‌وفور حضور دارند موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ازجمله کاتالاز می‌شود (۲۹). در مطالعه ما نیز افزایش سطح مالون دی آلدهید در خرگوش‌های تحت رژیم پرچربی نیز حاکی از بروز فشار اکسیداتیو به دنبال هایپرکلسترولمی است. در اینجا نتایج حاکی بهبود سطح مالون دی آلدهید به دنبال مصرف عصاره هیدروالکلی چایل اوتی است، به‌طوری‌که در گروه دریافت‌کننده عصاره در دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سطح مالون دی آلدهید به سطح مشابه با خرگوش‌های با رژیم طبیعی رسید. به نحو جالب‌توجهی در مطالعه ابطحی در سال ۱۳۹۵ نشان داده شده است که عصاره هیدروالکلی چایل اوتی موجب مهار تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن توسط ماکروفاژهای صفاقی در موش می‌شود (۲۳).

تولید پایه و مداوم نیتریک اکساید توسط سلول‌های اندوتلیال ازجمله عوامل مؤثر در حفظ تمامیت عروقی و برقراری مناسب جریان خون در آن است (۳۰). تولید نیتریک اکساید در سلول‌های اندوتلیال بر عهده ایزوآنزیم eNOS است. به‌خوبی مشخص شده است که با پیشرفت آترواسکلروز، به دلیل اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال، تولید نیتریک اکسید به‌واسطه eNOS کاهش می‌یابد و در عوض تولید نیتریک اکساید در شرایط التهابی از طریق ایزوآنزیم iNOS به نحو قابل‌توجهی افزایش می‌یابد (۲۱ و ۳۱). تولید لجام‌گسیخته نیتریک اکساید در این شرایط موجب آسیب نیتراتیو و گسترش التهاب و آترواسکلروز می‌شود (۲۱ و ۳۰ و ۳۱). بر اساس نتایج ما نیز افزایش سطح خونی نیتریک اکساید در سرم خرگوش‌های هایپرکلسترولمیک کاملاً مشخص بود. درمان با عصاره هیدروالکلی چایل اوتی پس از استقرار بیماری در دوز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار سطح نیتریک اکساید سرمی شد. مطالعات گذشته به‌خوبی نشان داده است که ترکیباتی از قبیل آنتوسیانین و ویتامین C قادر به کاهش فعالیت iNOS و در عوض افزایش فعالیت eNOS است (۳۲). به نحو جالب‌توجهی حضور مقادیر بالای ویتامین C و آنتوسیانین در مطالعات قبلی به‌خوبی نشان داده شده است (۳۳).

نتیجه‌گیری

به‌عنوان یک جمع‌بندی کلی این یافته‌ها نشان داد که عصاره هیدروالکلی چایل اوتی در کاهش پروفایل بیوشیمیایی هایپرکلسترولمی در مدل حیوانی اثرات بسیار خوبی را نشان می‌دهد. در کل مطالعه و در هیچ‌کدام از گروه‌ها، قند خون ناشتا تغییر معنی‌داری را نشان نداد. با همه این تفاسیر این مطالعه تنها یک مطالعه مقدماتی بوده و لازم است که مطالعات بیشتری صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح پژوهشی معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه (کد طرح: ۱۱/۱۰۹د، کد اخلاق:۲۵۶/پد/۳) بوده است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Cheng S, Shah SH, Corwin EJ, Fiehn O, Fitzgerald RL, Gerszten RE, et al. Potential Impact and Study Considerations of Metabolomics in Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation Cardiovascular genetics. 2017;10(2).
2. Cimmino G, Conte S, Morello A, D'Elia S, Marchese V, Golino P. The complex puzzle underlying the pathophysiology of acute coronary syndromes: from molecular basis to clinical manifestations. Expert review of cardiovascular therapy. 2012;10(12):1533-43.
3. Biglu MH, Ghavami M, Biglu S. Cardiovascular diseases in the mirror of science. Journal of cardiovascular and thoracic research. 2016;8(4):158-63.
4. Krychtiuk KA, Kastl SP, Speidl WS, Wojta J. Inflammation and coagulation in atherosclerosis. Hamostaseologie. 2013;33(4):269-82.
5. Leitinger N, Schulman IG. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2013;33(6):1120-6.
6. Namdari M, Eatemadi A, Soleimaninejad M ,Hammed AT. A brief review on the application of nanoparticle enclosed herbal medicine for the treatment of infective endocarditis. Biomedicine and pharmacotherapy. 2017;87(1):321-31.
7. Abtahi Froushani SM, Zarei L, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Mansori Motlagh M. Estragole and methyl-eugenol-free extract of Artemisia dracunculus possesses immunomodulatory effects. Avicenna Journal of Phytomedicine. 2016 S;6(5):526-534.
8. Leonti M, Verpoorte R. Traditional Mediterranean and European herbal medicines. Journal of ethnopharmacology. 2017; 1(1): 199:161-7.
9. Miraldi E, Ferri S, Mostaghimi V. Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). Journal of ethnopharmacology. 2001;75(2-3):77-87.
10. SANTHI R, KALAISELVI K, S. A. Aanti-lipid peroxideative activites of Cynodon dactylon and *Moringa oleifera* against ELAinduced mice. Pharmacology online. 2009;3 (1):544-9.
11. Golshan A, Hayatdavoudi P, Hadjzadeh MA-R, Khajavi Rad A, Mohamadian Roshan N, Abbasnezhad A ,et al. Kidney stone formation and antioxidant effects of Cynodon dactylon decoction in male Wistar rats. Avicenna Journal of Phytomedicine. 2017;7(2):180-90.
12. Najafi M, Nazemiyeh H, Garjani A, Gharakhani A, Ghavimi H. Effects of hydroalcoholic extract of Cynodon dactylon (L.) pers. on ischemia/reperfusion-induced arrhythmias. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008;16(4):233-38.
13. Morvaridi A, Delirezh N, Hobbenaghi R, Abtahi Froushani SM, Malekinejad H. The effects of All-Trans Retinoic Acid on clinical symptoms, nitric oxide levels and total antioxidant capacity of plasma in mouse model of multiple sclerosis. Razi Journal of Medical Sciences. 2013;20(108):11-9.
14. Kabiri N, Asgary S, Rahimi P. Reduction and regression atherosclerosis lesions by hydroalcoholic extracts of Hypericum perforatum L. in Hypercholesterolemic rabbits. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants. 2012;27(4):624-34.
15. Kabiri N, Asgary S.Effect of hydroalcoholic extracts of Amaranthus caudatus l on inflammation markers level in hypercholesterolemic Rabbits. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2011;13(4):20-6.
16. Zare S, Abtahi Froushani SM, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Mansori Motlagh B. Effect of Hydroalcoholic Extract of Cynodon Dactylon on Clinical and Histopathological Aspects and Leukocyte Infiltrations of Pancreas in Experimental Autoimmune Diabetes in C57BL/6 Mice. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2016;25(132):248-57.
17. Madrigal-Perez VM, Garcia-Rivera A, Rodriguez-Hernandez A, Ceja-Espiritu G, Briseno-Gomez XG, Galvan-Salazar HR, et al. Preclinical analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug usefulness for the simultaneous prevention of steatohepatitis, atherosclerosis and hyperlipidemia. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(12):22477-83.
18. Papageorgiou N, Zacharia E, Briasoulis A, Charakida M, Tousoulis D. Celecoxib for the treatment of atherosclerosis. Expert opinion on investigational drugs. 2016;25(5):619-33.
19. Bhangale J, Acharya S. Antiarthritic activity of Cynodon dactylon (L.) Pers. Indian journal of experimental biology. 2014;52(3):215-22.
20. Abtahi Froushani S, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Rezapor R, Mansori Motlagh M, Rostaei A. Immunomodulatory Effects by Hydroalcoholic Liquorice Root Extracts. Journal of zanjan university of medical sciences and health services. 2014;22(95):112-21.

21. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. Vascular inflammation and low density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. British journal of pharmacology. 2017;174(22):3973-85.
22. Foks AC, Kuiper J. Immune checkpoint proteins: exploring their therapeutic potential to regulate atherosclerosis. British journal of pharmacology. 2017; 174(22):3940-55.
23. Abtahi Froushani S. The effects of Hydroalcholic Extract of Cynodon Dactylon on Phagocytosis and Respiratory Burst of Peritoneal Macrophages of NMRI Mice. Armaghane-danesh. 2016;20 (11): 985-95.
24. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. Circulation research. 2016;118(1):145-56.
25. Kunutsor SK, Kurl S, Zaccardi F, Laukkanen JA. Baseline and long-term fibrinogen levels and risk of sudden cardiac death: A new prospective study and meta-analysis. Atherosclerosis. 2016;245 (1):171-80.
26. Rashidi B, Hoseini Z, Sahebkar A, Mirzaei H. Anti-Atherosclerotic Effects of Vitamins D and E in Suppression of Atherogenesis. Journal of cellular physiology. 2017; 232(11):2968-76.
27. Micota B, Sadowska B, Podsedek A, Paszkiewicz M, Sosnowska D, Rozalska B. Is it true that plant-derived polyphenols are always beneficial for the human? In vitro study on Leonurus cardiaca extract properties in the context of the pathogenesis of Staphylococcus aureus infections. Journal of medical microbiology. 2016;65(10):1171-81.
28. Barbato JE, Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease. Journal of vascular surgery. 2004;40(1):187-93.
29. Gurlek A, Esenboga K, Ozcan OU, Cicek OF, Aribal Ayral P, Ozelci Kavas G, et al. Serum nitric oxide levels in patients with coronary artery ectasia. Anatolian journal of cardiology. 2016;16(12):947-52.
30. Rai DK, Sharma RK, Rai PK, Watal G, Sharma B. Role of aqueous extract of Cynodon dactylon in prevention of carbofuran- induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rat brain. Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France). 2011;57(1):135-42.

Oiginal Article

Therapeutic Effects of Hydro-alcoholic Extract of Cynodon Dactylon in Hypercholesteremic Rabbits

Abtahi Froushani SM[1*], Mohammadi V[2], Tehrani AA[3], Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H[1,4], Mansori Motlagh M[1]

1. Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
2. Department of Internal Medicine Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
3. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
4. Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 13 Jan 2018 Accepted: 03 Jun 2018

Abstract

Background & Objective: This study was carried out to investigate the anti-atherosclerotic properties of hydro-alcoholic extract of C. dactylon in hypercholesterolemic rabbits.

Materials & Methods: The standard regime was consisted of 5 normal rabbits that they were fed for 75 constitutive days with a standard regimen. Hypercholesterolemic group was consisted of 20 rabbits that were fed for 75 constitutive days with a high cholesterol (1% of food weight). These rabbits were allocated in 4 equal groups at the day after initiating the research, including animals with the hyper-cholesterol regime and treatment groups that daily received 100,200 or 400 mg/kg of the hydro-alcoholic extract of C. dactylon, respectively.

Results: On the 45th and 75th day after beginning, other than blood sugar, the levels of triglyceride, total cholesterol, HDL and LDL, atherogenic index (LDL/HDL ratio), CRP, fibrinogen, serum levels of nitric oxide and malondialdehyde were significantly increased in rabbits with hypercholesteremic regime and without treatment compared to normal rabbits. The oral administration of the extract of C. dactylon at all doses for 30 constitutive days after the establishment of hypercholesterolemia, could significantly reduce the levels of cholesterol, triglyceride, LDL, and malondialdehyde. Moreover, 200 and 400 mg/kg of extract could significantly decrease the levels of the atherogenic index, CRP, fibrinogen, and malondialdehyde, and simultaneously increase the levels of HDL compared to rabbits with hypercholesterolemia. Only 400 mg/kg of extract could significantly decrease the serum levels of nitric oxide.

Conclusion: Hydro-alcoholic extract of C. dactylon showed beneficial effects in reducing of hypercholesterolemia in the animal model.

Keywords: Cynodon dactylon, Atherosclerosis, hypercholesteremic, Rabbit

***Corresponding Author: Seyyed Meysam Abtahi Froushani,** Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
Email: sm.abtahi@urmia.ac.ir
https://orcid.org/0000-0003-2579-6618

Journal of Fasa University of Medical Sciences 8 (2018): 929-937