فصلنامهٔ علمی-پژوهشی تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران
جلد ۲٤، شمارهٔ ۳ صفحهٔ ۳۱۲-۳۰٤ (۱۳۸۷)

اثر ترکیب عصاره هیدروالکلی دو گیاه *Amaranthus caudates* L. و *Hypericum perforatum* L. بر برخی فاکتورهای التهابی و انعقادی در خرگوشهای هایپرکلسترولمیک و مقایسه اثر آن با لوستاتین

نجمه کبیری[۱]، صدیقه عسگری[۲*]، حسین مدنی[۳] و پریوش رحیمی[۱]

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

۲*- نویسنده مسئول، دانشیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، پست الکترونیک: s_asgari@crc.mui.ac.ir

۳- استادیار، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

تاریخ دریافت: شهریور ۱۳۸٦ تاریخ اصلاح نهایی: تیر ۱۳۸۷ تاریخ پذیرش: شهریور ۱۳۸۷

چکیده

بیماریهای قلبی عروقی همواره موجب مرگ انسانهای زیادی در جهان می‌شود و خسارتهای جانی و مالی زیادی را به دنبال دارد. فاکتورهای التهابی و انعقادی از ریسک فاکتورهای مهم بیماریهای قلبی عروقی می‌باشند. در این مطالعه، اثر ترکیب عصاره‌های دو گیاه گل‌راعی (*Hypericum perforatum* L.) و تاج‌خروس (*Amaranthus caudates* L.) بر روی برخی از فاکتورهای التهابی و انعقادی در بیماری قلبی و عروقی در خرگوشهای هایپرکلسترولمی بررسی شده است. همچنین برای مقایسه اثر این عصاره با داروهای شیمیایی از لوستاتین استفاده شد. بدین منظور ۲۰ خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزیلندی به طور تصادفی در چهار گروه پنج‌تایی تقسیم شدند. این گروهها به مدت ٦۰ روز با رژیمهای غذایی پایه، پرکلسترول، رژیم پرکلسترول به همراه ترکیب عصاره‌های دو گیاه گل‌راعی و تاج‌خروس هر کدام به طور مساوی با دوز ۷۵ mg/kgbw، پرکلسترول به همراه لوستاتین با دوز ۱۰ mg/kgbw، تیمار شدند. در ابتدا، اواسط و پایان دوره از خرگوشها خون‌گیری بعمل آمد و فاکتورهای سرمی آنها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که ترکیب عصاره‌ها و همچنین لوستاتین سبب کاهش سطح CRP، WBC، فیبرینوژن و پلاکت نسبت به گروه پرکلسترول می‌گردد. بنابراین عصاره با کاهش اکسیداسیون LDL و عوامل التهابی و انعقادی اثرهای بسیار مفید و مطلوبی در کاهش ریسک فاکتورهای بیماری قلبی عروقی دارد. همچنین نتایج تأثیر مؤثرتر عصاره را بر کاهش این ریسک فاکتورهای قلبی- عروقی در مقایسه با لوستاتین نشان داد.

واژه‌های کلیدی: *Amaranthus caudates* L.، *Hypericum perforatum* L.، خرگوش، WBC، CRP، فیبرینوژن.

مقدمه

آترواسکلروز یک پروسه التهابی در دیواره عروق می‌باشد و OX-LDL آغازکننده پاسخهای ایمنی و التهابی می‌باشد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد شاخصهای التهابی مانند فیبرینوژن و hs-CRP به طور مشخص در ارتباط با وقایع عروقی که در نهایت هم موجب مرگ می‌شوند، می‌باشند. hs-CRP پروتئینی است که در مقادیر پایین در شرایط التهابی توسط کبد تولید می‌شود. نقش

فیبرینوژن هنوز ناشناخته است ولی احتمالاً در التهاب و ترومبوز نقش دارد. انعقاد هم نقش مهمی را در آترو اسکلروز دارد و احتمالاً این بیماری را تسریع می‌کند. تعادل میان فاکتور هفت و فیبرینوژن در این پروسه مهم می‌باشد (رجبیان و همکاران، ۱۳۸۳؛ قاسمی دهکردی ۱۳۸۱).

فرایندهایی مانند فشارهای اکسیداتیو و تولید ROS موجب اکسیداسیون LDL می‌شوند، در نتیجه موجب آغاز جذب LDL به ماکروفاژها می‌شود که منتهی به تشکیل فوم سلها می‌گردد. همچنین شرایط التهابی حاد موجب تجمع LDL در عروق و افزایش سلولهای ماهیچه صاف و در نتیجه تشکیل پلاک در عروق می‌شود که پلاکهای پیشرفته شامل یک هسته لیپیدی به وسیله کلاهک فیبروزی احاطه شده است (میرحیدر، ۱۳۷۳a).

در این تحقیق از تاج‌خروس دم‌گربه‌ای با نام علمی *Amaranthus caudates* L. و مترادف آن *Amaranthus paniculatus* L. از خانواده *Amaranthaceae* و هوفاریقون با نام علمی *Hypericum perforatum* L. و اسامی انگلیسی *John s wort St. J* و اسامی فارسی علف چای، هزار چشم، گل تره، گل شهناز و گل راعی استفاده شده است (میرحیدر، ۱۳۷۳b؛ نقدی بادی ۱۳۸٤).

تاج‌خروس دارای مقادیر بالایی از پروتئین، فیبر، بتا استرول و فیتواسترول و مواد معدنی، ویتامینها، اسیدهای چرب غیر اشباع می‌باشد (Baradaran & Nasri, 2006). همه انواع تاج‌خروس شامل ترکیبهای توکوترینول توکوفرول و اسکووالین که در بیوسنتز کلسترول نقش دارد و نیز بتا کاروتن و اسید آسکوربیک که دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشند (Bhatia & Jain, 2003). در هند از تاج‌خروس گونه *caudatus* برای تصفیه خون و معالجه بواسیر و زخم استفاده می‌شده است. تحقیقات نشان می‌دهد این گیاه همچنین موجب تقویت سیستم ایمنی، تقویت حافظه، کاهش چین و چروک پوست، کمک به تنظیم چربیها به‌ویژه کلسترول و از بین بردن رادیکالهای آزاد می‌شود. از این گیاه در درمان آلرژی، مشکلات کبدی، استئوآرتریت و مشکلات قلبی عروقی استفاده می‌شود.

گیاه گل‌راعی دارای فلاونوئیدهایی شامل فلاونول، فلاونها، بی فلاونوئیدها و کاتشین‌ها،ترکیبهای فنلی اسانسها، اسیدها، روغنهای فرار، کاروتنوئیدها، بتا سیتواسترول و فیتواسترول می‌باشد (Baradaran & Nasri, 2006؛ Blake & Ridker, 2000).

مهمترین خواص این گیاه عبارتند از: مدر، تب بر، ضد درد، ضد نقرس، روماتیسم و اسپاسمهای مزمن گوارشی، درمان سیاتیک، درمان بیماریهای عفونی مانند سفلیس، سل، اسهال خونی، سیاه سرفه و اثرهای ضد ویروسی (به‌ویژه ویروس ایدز)، ضد باکتری و ضد قارچ است. از موارد استفاده دیگر، آفتاب سوختگی، برص و نیش حشرات ذکر شده است. همچنین در درمان اختلالات عصبی به‌ویژه افسردگی و میگرن استفاده می‌شود (میرحیدر، ۱۳۷۳a؛ نقدی بادی ۱۳۸٤؛ Blake & Ridker, 2000).

هدف از این مطالعه، بررسی اثرهای ترکیب عصاره دو گیاه گل‌راعی و تاج‌خروس بر یک سری ریسک فاکتورهای مهم و قابل اندازه‌گیری در بیماری قلبی-عروقی در خرگوشهای هایپرکلسترولمی و مقایسه اثر این عصاره با داروی لوستاتین می‌باشد.

مواد و روشها

گیاه تاج‌خروس دم‌گربه‌ای و گیاه گل‌راعی از مرکز تحقیقات کشاورزی و منابع طبیعی استان اصفهان تهیه و

جنس و گونه این گیاه توسط گیاه شناس هرباریوم دانشکده علوم اصفهان تأیید گردید.

تهیه عصاره هیدرو الکلی

پودر دو گیاه تاج‌خروس و گل‌راعی به مقدار ۱۰۰ گرم از هر کدام به طور جداگانه در اتانول ۹۶٪ به مدت ۷۲ ساعت قرار داده شدند، سپس محلول صاف گردید و توسط دستگاه تقطیر در خلأ تغلیظ گردید. محلول غلیظ شده در سه مرحله (یک بار با ۱۰۰ میلی‌لیتر و دو بار با ۵۰ میلی‌لیتر کلروفرم) دکانته شد. محلول بدست آمده از آخرین مرحله درون یک ظرف ریخته شد و تحت دمای حدود ۵۰ درجه سانتی‌گراد و شرایط سترون شده خشک گردید (Eseyin *et al.*, 2007).

تعیین مقدار فلاونوئیدها و آنتوسیانین‌ها

فلاونوئیدهای گیاه با روش اسپکتروفتومتری در طول موج ٤٢٥ نانومتر و مقدار آنتوسیانین‌ها با روش اسپکتروفتومتری و در طول موج ٥٣٥ نانومتر مورد ارزیابی قرار گرفتند (Blake & Ridker, 2000).

گروه‌بندی و تیمار خرگوشها

تعداد ۲۰خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزیلندی با وزن g ۲۰۰۰– ۱۷۰۰ از مؤسسه رازی کرج خریداری و به لانه حیوانات دانشکده علوم انتقال یافتند. به منظور تطابق با محیط، خرگوشها به مدت ۲ هفته تحت رژیم پایه و شرایط استاندارد از لحاظ نور و درجه حرارت نگهداری شدند و سپس به طور تصادفی در ٤ گروه پنج‌تایی تقسیم شدند. گروه اول رژیم معمولی، گروه دوم رژیم پرکلسترول (کلسترول یک درصد وزن غذا)، گروه سوم رژیم پرکلسترول به همراه ترکیب عصاره‌های تاج‌خروس و گل‌راعی هرکدام با دوز (۷۵ mg/kg.bw)، گروه چهارم رژیم پرکلسترول (کلسترول یک درصد وزن غذا) به همراه لوستاتین با دوز ۱۰ mg/kg.bw (Lee & Prasad, 2003) به مدت ٦٠ روز دریافت کردند. در طول دوره، وزن و غذای مصرفی اندازه‌گیری گردید.

اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی

قبل از شروع مطالعه، اواسط و پایان مطالعه، خرگوشها برای ۱۲ ساعت در حالت ناشتا قرار گرفتند. سپس نمونه خون خرگوشها از رگ میانی گوش جهت بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی گرفته شد. CRP با کیت پارس آزمون و با روش فتومتری اندازه‌گیری شد. WBC و پلاکت هم با دستگاه شمارشگر کولتر T890 شمارش گردیدند و فیبرینوژن با استفاده از کیت مهیا یاران بر اساس زمان تشکیل لخته محاسبه گردید. تمامی فاکتورها در ابتدا، اواسط و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شدند.

آنالیز آماری

نتایج به‌صورت Mean±SD مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته است. برای بررسی نتایج بیوشیمیایی و مقایسه میانگین گروههای آزمایشی از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس ANOVA استفاده شد. $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی گردید و کلیه نمودارهای مربوط نیز، در برنامه نرم‌افزاری Excel رسم شد.

نتایج

به ازای هر ۱۰۰ گرم پودر گیاه گل‌راعی به‌طور متوسط ۸/۳۳±۰/۰۳۳ گرم پودر عصاره گل‌راعی و به ازای هر

۱۰۰ گرم پودر گیاه تاج خروس به‌طور متوسط ۰/۰۹±۳/۸ گرم پودر عصاره تاج‌خروس بدست آمد.

نتایج بدست آمده نشان داد که میزان فلاونوئید موجود در تاج‌خروس ۰/۰۲۹± ۰/۳۷۹ درصد فلاونول بر مبنای هیپروزید و میزان فلاونوئید موجود در گل‌راعی ۰/۰۰۳۱±۰/٤۳۵ درصد فلاونول بر مبنای هیپروزید می‌باشد.

میزان آنتوسیانین‌های موجود در تاج‌خروس ۱/۲۹±۲/٤۱ آنتوسیانین‌های تام mg در ۱۰۰ گرم نمونه و میران آنتوسیانین‌های موجود در گل راعی ۰/۹۹±۲/۲۹۹ آنتوسیانین‌های تام mg در ۱۰۰ گرم نمونه می‌باشد.

نتایج نشان دادند که در ابتدای دوره میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در بین گروههای مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشته است (شکل ۱).

نتایج نشان می‌دهد که در اواسط دوره رژیم پرکلسترول سبب افزایش معنی‌دار ($p<0/05$) سطح CRP، WBC، فیبرینوژن، پلاکت نسبت به گروه مصرف کننده رژیم معمولی می‌شود (شکل ۱).

نتایج نشان می‌دهد که در اواسط دوره میزان CRP، WBC، فیبرینوژن و پلاکت در گروه مصرف کننده رژیم پرکلسترول و تیمار شده با ترکیب عصاره گل راعی و تاج‌خروس نسبت به گروه پرکلسترول کاهش معنی‌داری ($p<0/05$) داشته است. در گروه تیمار شده با لوستاتین در اواسط دوره میزان CRP، WBC، فیبرینوژن و پلاکت نسبت به گروه پرکلسترول کاهش معنی‌داری ($p<0/05$) نشان می‌دهد (شکل ۱).

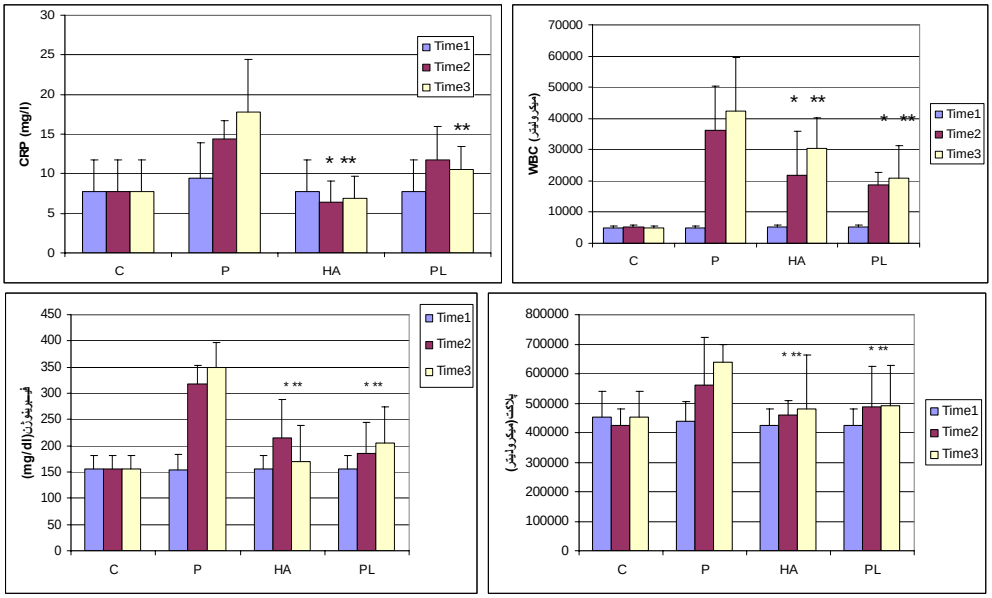
همان‌طور که از روی نمودارها مشخص است در پایان دوره، رژیم پرکلسترول سبب افزایش معنی‌دار سطح CRP، WBC، فیبرینوژن و پلاکت شد ($p<0/05$) (شکل ۱).

در پایان دوره سطح CRP، WBC، فیبرینوژن و پلاکت در گروه تیمار شده با ترکیب عصاره گل‌راعی و تاج‌خروس نسبت به گروه پرکلسترول کاهش معنی‌داری ($p<0/05$) داشته است. در گروه تیمار شده با لوستاتین در پایان دوره سطح CRP، WBC، فیبرینوژن و پلاکت نسبت به گروه پرکلسترول کاهش معنی‌داری ($p<0/05$) نشان می‌دهد (شکل ۱).

بحث

نتایج بدست آمده در این تحقیق نشان داد که گروه تیمار شده با مخلوط عصاره هیدرو الکلی تاج‌خروس و گل‌راعی و گروه دریافت کننده لوستاتین سبب کاهش سطح OX-LDL، WBC، فیبرینوژن، پلاکت و CRP، نسبت به گروه پرکلسترول می‌شوند. همچنین نتایج اثر مؤثر عصاره بر فاکتورهای CRP را نسبت به لوستاتین نشان داد.

تاج‌خروس دم‌گربه‌ای دارای منابع طبیعی از کاروتنوئیدها، ویتامین C، فولات، فولیک اسید و سطح بالایی از متیونین و لیزین و اسیدهای چرب غیر اشباع است. این آنتی‌اکسیدانها موجب جمع‌آوری رادیکالهای آزاد می‌شوند. بتا-کاروتن دارای اثرهای آنتی‌اکسیدانی قوی در از بین بردن رادیکالهای آزاد و ضداکسیداسیون لیپید است. آسکوربیک اسید هم موجب کاهش رادیکال توکوفرول اگزیل و بنابراین بازگرداندن فعالیت جمع‌آوری رادیکالهای آزاد توسط توکوفرول می‌شود. بنابراین فلاونوئیدها از آلفا توکوفرول و احتمالاً سایر آنتی‌اکسیدانهای درونی موجود در LDL در مقابل اکسیداسیون حفاظت می‌کنند (Bhatia & Jain, 2003).



شکل ۱- اثرهای ترکیب عصاره گل‌راعی و تاج‌خروس و لوستاتین بر روی سطح فاکتورهای بیوشیمیایی سرم خرگوشها

C: گروه نرمال P: گروه پرکلسترول HA: رژیم پرکلسترول به همراه ترکیب عصاره گل‌راعی و تاج‌خروس

PL: رژیم پرکلسترول به همراه لوستاتین

Time1: خون‌گیری نوبت اول

Time2: خون‌گیری نوبت دوم

Time3: خون‌گیری نوبت سوم

(p<۰/۰۵)* معنی‌دار بودن گروههای پرکلسترولی تیمار شده نسبت به گروه پرکلسترول در اواسط دوره

(p<۰/۰۵)** معنی‌دار بودن بین گروههای پرکلسترولی تیمار شده در پایان دوره

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

این عصاره دارای اثرهای ضد التهابی میباشد. اثرات ضد التهابی گل‌راعی احتمالاً به دلیل وجود فلاونوئید کوئرستین می‌باشد. بازدارنده فعالیت فاکتور هسته‌ای NF-Kβ که بازدارنده پروتئین کیناز c و کاهش دهنده لیپوپلی ساکارید، کاهش سیتوکاین‌ها و یا ترکیبهایی که موجب بیان سیکلوژناز-۲ و بازدارنده نیتراکسید سنتتاز می‌شود، می‌باشد (Leibovitz *et al.*, 2004).

نیتراکسید سنتتاز (iNOS) آنزیم کاتالازی است که بوسیله سلولهای مختلفی توسط سیتوکاین‌ها در شرایط التهابی تولید می‌شود و موجب سنتز NO از L- آرژنین می‌شود. NO ایجاد شده توسط iNOS در غلظتهای بالا موجب التهاب به‌ویژه التهاب عروق می‌گردد. اخیراً مشخص شده است که بیان ژن iNOS وابسته به دو فاکتور رونویسی NF-Kβ و STAT-1α می‌باشد. NF-Kβ به سرعت توسط لیپوپلی ساکارید، TNF-α، IL-1 فعال شده و STAT-1α توسط INF-γ فعال می‌شود. فعالیت NF-Kβ, STAT-1α فعالیت منطقه پروموتور iNOS را تحریک می‌کند، بنابراین موجب بیان ژن iNOS می‌شود.

بنابراین اثر ضد التهابی گل‌راعی احتمالاً مربوط به اثرهای بازدارندگی بر فاکتورهای رونویسی پیش‌التهابی اولیه می‌باشد. کاتشین و استاتین‌ها نیز بازدارنده فعالیت STAT-1α می‌باشند (Ohshita *et al.*, 2004).

کوئرستین به‌طور مشخص بازدارنده تولید TNF-α و NOS در ماکروفاژها و سلولهای کوپفر و همچنین بازدارنده سنتز VCAM-1 و ICAM-1 و در نتیجه عدم سنتز پروتئین است و همچنین موجب توقف بیان IL-8 و MCP-1 می‌شود. آپی‌ژنین هم بازدارنده سنتز TNF-α که موجب سنتز IL-6 و IL-8 در سلولهای اندوتلیال است. تحقیقات نشان داده که کوئرستین و آپی‌ژنین و چندین فلاونوئید دیگر مانع بیان ICAM-1، VCAM-1 و E-سلکتین روی سلولهای اندوتلیال شده، بنابراین بازدارنده چسبندگی لنفوسیتها به اندوتلیال می‌باشند (Leibovitz *et al.*, 2004).

تاج‌خروس هم دارای ترکیبهای آنتوسیانینی می‌باشد. آنتوسیانین‌ها دارای اثرهای ضد التهابی و جمع‌کننده رادیکالهای آزاد می‌باشند. مطالعات زیادی نشان داده که آنتوسیانین‌ها از آسیبهای اندوتلیال جلوگیری کرده و بازدارنده مرگ سلولهای اندوتلیال می‌باشند. مشخص شده که آنتوسیانین‌ها سلولهای اندوتلیال را از طریق بازدارندگی پراکسی‌نیتریت که موجب آسیب اکسیداتیو می‌شود، حفظ می‌کنند. بیان بیش از حد iNOS توسط ماکروفاژها موجب تولید بیش از حد NO در بافتهای آسیب دیده و آغاز پروسه التهاب می‌شود. بنابراین آنتوسیانین‌ها از طریق مکانیسم کاهش بیان iNOS و کاهش فعالیت iNOS و همچنین از طریق بازدارندگی LPS که موجب فعالیت NF-Kβ می‌شود، عمل می‌کنند. همچنین آنتوسیانین‌ها بر روی سلولهای اندوتلیال اثر کرده و موجب بیان eNOS و تولید NO می‌شوند. به نظر می‌رسد که آنتوسیانین‌ها اثرهای متضاد بر روی ایزوفرم‌های NOS دارند. طبق مطالعات، تولید NO بوسیله eNOS نقش اساسی در آغاز هموستازی عروق کرونر دارد. در حالی که تولید NO بوسیله iNOS موجب بیماریهای عروقی می‌شود. بنابراین آنتوسیانین‌ها احتمالاً در تعادل بین eNOS و iNOS در سیستمهای پاتوفیزیولوژی مختلف نقش دارند (Okopien *et al.*, 2004).

Wang و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که کاهش سطح CRP و سایر فاکتورهای التهابی احتمالاً بدلیل بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی توسط آنوسیانین‌ها می‌باشد (Pergola *et al.*, 2006).

در این تحقیق استفاده از مخلوط عصاره دو گیاه تاج‌خروس و گل‌راعی موجب کاهش سطح WBC نسبت به گروه پرکلسترول گردید. افزایش تعداد WBC یک فاکتور خطر برای بیماری قلبی عروقی به‌شمار می‌رود، WBC توسط سیتوکاینها به‌ویژه IL-6 و IL-8 فعال می‌شود و با آزاد کردن ترکیبهایی موجب پارگی پلاک، ترومبوز و همچنین آسیب به عروق نقش دارند (Sim *et al.*, 2004 ؛Pignatelli *et al.*, 2000).

مطالعات، اثر رژیمهای گیاهی را در هموستازی فرایند انعقاد و فیبرینولیز نشان می‌دهد. در این مطالعه هم عصاره موجب کاهش سطح فیبرینوژن و پلاکت نسبت به گروه پرکلسترول گردید. این ترکیبها احتمالاً با کاهش لخته شدن خون به وسیله کاهش فیبرینوژن، افزایش فیبرینولیز و زمان پروترومبین و بازدارندگی تجمع پلاکتی، در این فرایند نقش دارند. فلاونوئیدهایی مانند کوئرستین کامپفرول و میرستین از فلاونوئیدهایی هستند که بازدارنده تجمع پلاکتی می‌باشند. کلاژن با ایجاد پراکسیدهیدروژن

که در عملکرد پلاکتها از طریق حرکت کلسیم و فعالیت اینوزیتول نقش دارد، موجب چسبندگی پلاکتها می‌شود. کاتشین و کوئرستین بازدارنده آزاد شدن پراکسید هیدروژن از کلاژن می‌باشند. پراکسید هیدروژن در فعال کردن مسیر فسفواینوزیتول نقش دارد. کاتشین و کوئرستین به تنهایی و یا در ترکیب با هم بازدارنده حرکت کلسیم و تشکیل IP_3 از طریق از بین بردن پراکسید هیدروژن می‌باشند (Leibovitz *et al.*, 2004؛ Strzelecka *et al.*, 2005؛ Suzuki *et al.*, 1984). اخیراً مشخص شده است که پلی فنلهایی مانند کاتشین و اپی‌کاتشین موجب کاهش فعالیت پلاکتها و تولید ترکیبهای مشابه آسپرین در فعالیت پلاکتها اثر دارند (Leibovitz *et al.*, 2004).

در این تحقیق به منظور مقایسه اثر یک داروی استاندارد با اثر عصاره‌ها، در یک گروه از لوستاتین با دوز ۱۰mg بر کیلوگرم بر وزن بدن خرگوش استفاده شد. نتایج حاکی از کاهش سطح WBC، فیبرینوژن و پلاکت hs-CRP می‌باشد.

اخیراً مشخص شده که Simvastatin و Lovastatin بازدارنده فعالیت MMP-9 می‌باشند. MMP-1 هم با ایجاد پارگی در کلاژن در پارگی پلاک آترواسکلروزی نقش دارد. این داروها احتمالاً باعث کاهش بیان MMP-1 در سلولهای اندوتلیال عروق انسانی می‌شوند (Wang *et al.*, 2007). استاتین‌ها به‌طور مستقیم موجب تنظیم بیان eNOS می‌شوند و بازدارنده بیان CD-11 در سطح سلول و بنابراین کاهش چسبندگی ماکروفاژها به اندوتلیوم عروق می‌شوند. همچنین موجب کاهش MCP-1 که در ارتباط با کاهش در فعالیت NF-Kβ که یک فاکتور رونویسی که در تولید MCP-1 و سایر سیتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL-1 و TNF-α نقش دارند، می‌شوند. استاتین‌ها موجب کاهش بیان Soluble intercellular adhesion molecule-1 و لیپوپلی ساکارید که موجب ترشح TNF-α و IL-6 توسط ماکروفاژها و مونوسیتها می‌شوند. استاتین‌ها همچنین بازدارنده تولید سلولهای ماهیچه صاف و مرگ سلولهای ماهیچه صاف می‌شوند. سایر اثرهای استاتین‌ها شامل کاهش در تجمع پلاکتی در in vivo و in vitro است (Suzuki *et al.*, 1984). اخیراً مشخص شده که استاتین‌ها موجب کاهش سطح فیبرینوژن می‌شوند و کاهش سطح فیبرینوژن در ارتباط با کاهش سطح LDL می‌باشد. مکانیسم عمل استاتین‌ها بر فیبرینوژن مشخص نیست ولی با کاهش سطح فیبرینوژن فعالیتهای التهابی در نتیجه کاهش سطح التهاب کاهش می‌یابند (قاسمی دهکردی، ۱۳۸۱؛ Wei *et al.*, 2005؛ Yukiko *et al.*, 2006).

به‌طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که مصرف مخلوط عصاره تاج‌خروس و گل‌راعی هم‌زمان با مصرف غذای پرکلسترول موجب کاهش سطح CRP، فیبرینوژن، پلاکت و WBC می شود که نشان دهنده اثر ضدالتهابی و انعقادی قوی این ترکیب می‌باشد. اثر این ترکیب بر پارامترهای بیوشیمیایی مورد نظر در حد داروی لوستاتین با دوز ۱۰mg و در مواردی بهتر از آن می‌باشد. با توجه به اثر مؤثر این عصاره در کاهش ریسک فاکتورهای بیماری قلبی- عروقی انجام تحقیق بیشتر به منظور جایگزین نمودن این عصاره به جای ترکیبهای شیمیایی ضروری می‌باشد.

منابع مورد استفاده

- رجبیان، ط.، فلاح حسینی، ح.، کرمی، م.، زرپاک، ب. و رسولی، الف.، ۱۳۸۳. بررسی اثر سیلی‌مارین حاصل از بذر گیاه بومی و

اصلاح شده خار مریم بر میزان چربی خون و پلاک آترواسکلروز در آئورت خرگوشهای هایپرکلسترولمی. فصلنامه گیاهان دارویی، ۱۳: ۳۳-٤۱.

- قاسمی دهکردی، ن.، ۱۳۸۱. فارماکوپه گیاهی ایران. جلد ۱ و ۲، وزارت بهداشت و درمان آموزش پزشکی معاونت غذا و دارو، ، ۷۹۵ صفحه.

- میرحیدر، ح.، ۱۳۷۳a. معارف گیاهی، کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماریها. جلد ۳، ۵۳۲ صفحه.

- میرحیدر، ح.، ۱۳۷۳b. معارف گیاهی، کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماریها. جلد ۵، ۵۳۷ صفحه.

- نقدی بادی، ح.، امین، م.، مکی‌زاده، م. و ضیایی، ع.، ۱۳۸٤. مروری بر گیاه هوفاریقون. فصلنامه گیاهان دارویی، ۱٦: ۱٤-۱.

- Baradaran, A. and Nasri, H., 2006. Association between white blood cell count and levels of serum homocysteine end-stage renal failure patients treating with hemodialysis. Journal of Ayub Medical College, 18(1): 22-26.
- Bhatia, A.L. and Jain, M., 2003. Amaranthus paniculatus (Lim.) improves learning after radiation stress. Journal of Ethnopharmacology, 85: 73-79.
- Blake, G.J. and Ridker, P.M., 2000. Are statins anti-inflammatory? Current Control Trials Cardiovascular Medicine, Review, 1: 161-165.
- Eseyin, O., Ebong, P., Igboasoiyi, 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.
- Lee, P. and Prasad, K., 2003. Supperssion of oxidative stress as a mechanism of reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by cycloogenase inhibitors. International Journal of Angiology, 12: 13-23.
- Leibovitz, E., Hazanov, N., Frieman, A., Elly, L. and Gavish, D., 2004. Atorvastatin reduces fibrinogen levels in patients with severe hypercholesterolemia: Additional evidence to support the anti-inflammatory effects of stations. Israel Medical Association Journal, 6: 456-459.
- Ohshita, K., Yamane, K., Hanafusa, M., Mori, H., Mito, K., Okubo, M., Hara, H. and Kohno, N., 2004. Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care, 27: 491-496.
- Okopien, B., Krysiak, R., Madej, A., Belowski, D., Zielinski, M. and Kowalski, J., 2004. Effect of simvastatin and fluvastatin on plasma fibrinogen levels n patients with primary hypercholesterolemia. Polish Journal of Pharmacology, 56: 781-787.
- Pergola, C., Rossi, A., Dugo, P., Cuzzocrea, S. and Sautebin, L., 2006. Inhibition of nitric oxide biosynthesis by anthocyanin fraction of blackberry extract. Biology and Chemistry, 15: 30-39.
- Pignatelli, P., Pulcinelli, F.M., Celestini, A., Lenti, L., Ghiselli, A., Gazzaniga, P.P. and Violi, F., 2000. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide. American Journal for Clinical Nutrition, 72: 1150-1155.
- Sim, D.S., Merrill Skoloff, G., Fruie, B.C., Fruie, B. and Flaumen, H., 2004. Initial accumulation of platelets during arterial throumbus formation in vivo is inhibited by elevation of basal cAMP levels. Journal of the American Society of Hematology, 103: 2127-2134.
- Strzelecka, M., Bzowska, M., Koziel, J., Szuba, B., Dubiel, O., Riveranunez, D., Heinrich, M. and Bereta, J., 2005. Anti-inflammatorty effects of extracts from some traditional Mediterranean diet lants. Journal of Physiology and Pharmacology, 56: 139-156.
- Suzuki, O., Katsumata, Y. and Oya, M., 1984. Inhibition of MAO by Hypericum. Planta Medica, 50(3): 272-274.
- 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 (1): 295-301.
- Wei, H., Fang, L., Song, J. and Chatterjee, S., 2005. Statin-inhbitedendothelial permeability could be associated with its effect on PECAM-1 in endothelial cells. FEBS Letters, 579: 1272-1278.
- Yukiko, K.N., Marsha, H.R., Jeffrey, W.E. and Stanley, T.O. 2006. Oxidation of serum low- density lipoprotein (LDL) and antioxidant status in young and elderly humans. Archives of Gerontology and Geriatrics, 42: 265-276.

The effect of concurrent hydroalcoholic extracts of *Hypericum perforatum* L. and *Amaranthus caudatu*s L. on some inflammation and coagulation risk factors of cardiovascular diseases: A comparison with lovastatin

N. Kabiri [1], S. Asgary [2*], H. Madani [3], P. Mahzoni[4] and P. Rahimi[1]

1- Department of Biology, Faculty of Science, Isfahan University, Isfahan
2*- Corresponding Author, Basic Sciences Department, Isfahan Cardiovascular Research Center, Applied physiology research center, Isfahan University of Medical Sciences, E-mail: s_asgari@crc.mui.ac.ir, sasgary@yahoo.com
3- Department of Biology, Faculty of Science, Isfahan University, Isfahan
4- Department of Pathology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences

Received: September 2007 Revised: July 2008 Accepted: September 2008

Abstract

Cardiovascular diseases and atherosclerosis are the leading cause of mortality and morbidity around the world. Inflammation and coagulation are two important risk factors of cardiovascular disease. In this study, the effect of the concurrent hydroalcoholic extracts of *Hypericum perforatum* L. and *Amaranthus caudatu*s L. on inflammatory and coagulation factors in hypercholesterolemic rabbits was studied and its effect was compared with lovastatin. Twenty adult male Newzeland rabbits were randomly divided into four groups of five and were fed for 60 days as follows: basic diet, high cholesterol, high cholesterol along with combination of *Hypericum and Amaranth* (HA) extract (75mg/kg) and high cholesterol along with Lovastatin (10mg/kg). Blood samples were taken at the beginning, one month later and at the end of the study in order to measure their serum factors. The result showed that both the extract and lovastatin reduced significantly CRP, white blood cell, fibrinogen and platelet. Therefore *Hypericum* and *Amaranthus* by decreasing inflammation and coagulation risk factor prevent atherosclerosis also results showed that above extract is more effective to decrease Cardiovascular risk factor than lovastatin.

Key words*: Amaranthus caudates* L.*, Hypericum perforatum* L., Rabbits, WBC, CRP, fibrinogen.