

اثر عصاره هیدرو الکلی گل گاوزبان بر پروفایل لیپیدی سرم در موش سوری و مقایسه آن با لوواستاتین

جواد چراغی^{۱*}، مریم کیمیگر^۲، علی اصغر پيله وریان^۲

(۱) گروه فیزیولوژی، دانشکده پیرا دام پزشکی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

(۲) گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور (صفهان)، (صفهان)، (ایران)

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۵

تاریخ پذیرش: ۹۴/۹/۱۴

چکیده

مقدمه: هیپرلیپیدمی به عنوان یکی از مهم ترین عوامل خطرزای بیماری های قلبی عروقی مطرح می باشد و استفاده از داروهای صنعتی جهت کاهش غلظت لیپیدهای خون، همراه با عوارض جانبی متعددی می باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر عصاره الکلی گل گاوزبان بر میزان لیپیدهای سرم درمقایسه با لوواستاتین در موش های سوری انجام گرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۷۰ سر موش سوری درمحدوده وزنی ۲۵-۳۰g به صورت تصادفی به ۷ گروه ده تایی تقسیم شدند: گروه شاهد، تحت رژیم غذایی معمولی، گروه پرکلسترول (حاوی ۱ درصد کلسترول)، گروه های تحت رژیم پرکلسترول به علاوه غلظت های مختلف عصاره گل گاوزبان و گروه تحت رژیم پرکلسترول به علاوه لوواستاتین. در پایان از تمامی حیوانات خونگیری به عمل آمد و غلظت های سرمی لیپیدهای خون با روش اسپکتروفتومتری تعیین گردید.

یافته های پژوهش: نتایج این پژوهش نشان داد غلظت سرمی کلسترول تام، LDL-C و تری گلیسرید گروه های تحت تیمار با عصاره و لوواستاتین به طور معنی داری نسبت به گروه پرکلسترول کاهش یافته است ($P < 0.001$). سطح سرمی VLDL گروه های تحت تیمار با عصاره در برخی مقادیر به طور معنی داری نسبت به گروه پرکلسترول افزایش یافت ($P < 0.001$). نسبت های غلظت سرمی HDL/CH و HDL/LDL (نسبت HDL به کلسترول) در برخی مقادیر عصاره نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد ($P < 0.001$).

بحث و نتیجه گیری: یافته های این تحقیق نشان داد که عصاره گل گاوزبان بر غلظت لیپیدهای خون در موش های هیپرلیپیدمیک موثر واقع شده است. احتمالاً بتوان از اثر این عصاره در کاهش سطح چربی های خون، به عنوان یک روش درمانی یا پیشگیری کننده موثر برای موارد هیپرلیپیدمی استفاده نمود.

واژه های کلیدی: گل گاوزبان، لیپید، لوواستاتین، موش سوری

* نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی، دانشکده پیرا دام پزشکی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

Email: J.cheraghi@ilam.ac.ir

مقدمه

بیماری های قلبی-عروقی اختلالات چند عاملی هستند که تاکنون عوامل خطر ساز زیادی از قبیل اختلال چربی و دیس لیپیدی خون برای آن ها شناخته شده است (۴-۱). ارتباط مستقیمی بین لیپیدها و به ویژه کلسترول تام سرم و بیماری قلبی وجود دارد. جمعیت هایی که مصرف چربی های اشباع آن ها بالاتر است، مجموع کلسترول سرمی بالاتر و یا در معرض استرس (۵) نیز هستند، در نتیجه بروز بیماری قلبی بیشتر و مرگ و میر بالاتری دارند (۹-۶). ارتباط بین سطح کلسترول، آترواسکلروز و مرگ و میر ناشی از بروز بیماری عروق کرونر قلب در کارآزمایی مداخله ای عوامل خطر ساز نیز بررسی شده است (۱۰) و با توجه به نتایج آن می توان نتیجه گرفت که مرگ و میر ناشی از بیماری کرونر قلب برای سطح کلسترول بالای ۲۶۴ نسبت به سطح کلسترول کمتر از ۱۶۷ میلی گرم در هر میلی لیتر سرم، حدود ۴ برابر است (۱۲، ۱۱). کاهش یک میلی گرمی کلسترول در هر دسی لیتر سرم، سبب کاهش ۲ تا ۱ درصد خطر نسبی بیماری قلب و عروق می شود (۱۳).

بدین ترتیب پایین نگه داشتن لیپیدهای خون در کاهش بروز عوارض قلبی-عروقی و افزایش طول عمر جمعیت انسانی موثر خواهد بود، به طوری که بر اساس برخی گزارش ها، کاهش ۱۰ درصدی کلسترول تام سرم، بروز بیماری های قلبی-عروقی را حدود ۳۰ درصد کاهش می دهد (۱۶-۱۴). بنا بر این عواملی که سطوح غیرطبیعی لیپیدها را در پلاسما بهبود می بخشند، قادر به محدود نمودن آترواسکلروز و عواقب ناشی از آن می باشند. اخیراً توجه مردم به مصرف منابع گیاهی و طبیعی افزایش یافته است چرا که گیاهان دارویی نه تنها عوارض جانبی کمتری نسبت به داروهای شیمیایی داشته بلکه قیمت ارزان تری نسبت به آن ها دارند. گیاهان دارویی از مهم ترین منابع کاهش دهنده لیپیدهای خونی محسوب می شوند (۱۷)، لذا کنترل و درمان هیپرلیپیدی و پیشگیری از آسیب های ناشی از افزایش چربی های خون با استفاده از داروهای گیاهی و شناسایی ترکیبات مفید آن ها در پایین آوردن لیپیدهای پلاسمایی در دنیا امری شناخته

شده و مورد اقبال عمومی است. گیاه گاو زبان از خانواده بورژیناسه که به زبان عربی به لسان الثور معروف است، می باشد. گل های خشک آن در طب سنتی و محلی برای درمان بسیاری از بیماری ها به کار می رود (۲۱-۱۸). اثر هیپولیپیدمیک فلاونوئیدهای موجود در گل گاوزبان و قابلیت از بین بردن رادیکال های آزاد و خواص آنتی اکسیدانی نیز طی مطالعات مختلف نشان داده شده است. ترکیبات قلیایی، گلیکوزید پیرولیزیدین و لیپیدهای مفید موجود در بخش های مختلف گل گاو زبان تفکیک شده و فعالیت آنتی اکسیدانی، حفاظت کننده مخاط معده، کاهش دهنده قندخون و خواص تعدیل کننده عوارض قلبی-عروقی آن ها بررسی و تایید شده است (۲۷-۲۲).

تاکنون خواص متعددی از قبیل اثرات آنتی اکسیدانی (۲۸)، فشارخون (۲۹) موارد کلینیکی و هم چنین اثرات آن بر بیوشیمی خون (۳۰) خانواده گل گاو زبان گزارش شده است، ولی در رابطه با اثر کاهش دهنده چربی توسط این گونه گیاهی بوراجینا، اطلاعاتی در دست نیست. بر همین اساس، در ابتدا به صورت مطالعه پایلوت به بررسی موضوع پرداخته شد. بدین صورت که در ابتدا موش های آزمایشگاهی و هیپرکلسترولمیک (با استفاده از جیره حاوی کلسترول ۱ درصد) با مقادیر مختلف عصاره تحت تیمار قرار گرفتند. پس از محرز شدن فعالیت تعدیل کننده عصاره گیاه بر سطح کلسترول و سایر چربی های خون، مطالعه اصلی بر روی غلظت لیپیدهای خون موش های سوری انجام گرفت. در این راستا گروه دارویی استاتین ها، به عنوان داروهای مناسب جهت درمان هیپرکلسترولمی و دیس لیپیدی ها مورد استفاده قرار می گیرند (۳۱). داروهای شیمیایی از برخی جهات نسبت به داروهای گیاهی برتری دارند؛ ولی مصرف طولانی مدت یا در برخی موارد مصرف مقطعی این داروها ممکن است عوارض جانبی بر جای گذارد (۱۷).

لوو استاتین از داروهای پایین آورنده کلسترول خون می باشد که از طریق مهار آنزیم بتا هیدروکسی بتامتیل گلو تاریل کوآ ردوکتاز (HMG-CoA Reductase) که نقش مرکزی در تولید کلسترول دارد، عمل می نماید (۳۲).

به دلیل صناعی بودن این دارو، مصرف آن عوارضی از قبیل رابدومیولیز، درد عضلانی، اسهال، یبوست، ضعف، کرامپ عضلانی و تاری دید (۲۸-۳۳) را به همراه دارد. بدین منظور از ترکیبات گیاهی که به خاطر طبیعی بودن عوارض کمتری به جای می گذارند، استفاده می گردد (۳۳، ۳۴).

مواد و روش ها

گل های گاو زبان در اواخر فروردین ماه از مناطق اطراف شهرستان ایلام جمع آوری و جنس و گونه گل گاو زبان توسط متخصصین گیاه شناسی در موسسه تحقیقات جنگل ها و مراتع کشور با شماره هرباریوم (۸۳۹۷۹) شناسایی و مورد تایید قرار گرفت. پس از جمع آوری نمونه گل گاو زبان ابتدا آن ها را با آب سرد شست و شو داده سپس در سایه و به دور از نور مستقیم خورشید و رطوبت، خشک گردید. نمونه ها پس از خشک شدن، توسط آسیاب برقی به پودر تبدیل و داخل کیسه های کتان تا موقع تهیه عصاره نگهداری شد. در هر مرحله ۲۰ گرم از پودر تهیه شده از گل گاو زبان در کاغذ صافی پیچانده و با مقدار ۲۰۰ ml الکل اتیلیک ۷۰ درصد وارد دستگاه سوکسله شد و با استفاده از روش تقطیر در دستگاه سوکسله در مدت ۱۸-۱۲ ساعت عصاره آن استخراج گردید. عصاره حاصل با دستگاه حذف حلال تغلیظ گردید و به داخل ظرف شیشه ای تمیز منتقل و به مدت ۲۴ ساعت در آن ۴۰ درجه سانتی گراد قرار گرفت تا عصاره خشک به دست آید. برای تهیه دوز مناسب از عصاره مقدار ۲ گرم پودر حاصل از عصاره خشک را در ۳۰ میلی لیتر سرم فیزیولوژی حل کرده و از آن دوز ۱۲، ۶، ۳، ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش ها به دست آمد.

حیوانات آزمایشگاهی: در این تحقیق از ۷۰ سر موش سوری نر بالغ در محدوده وزنی ۲۵-۳۰ گرم تهیه شده توسط دانشگاه ایلام (از انستیتو پاستور ایران) استفاده گردید. تمام حیوانات در شرایط مناسب و استاندارد، دمای 23 ± 2 و رطوبت ۶۰-۴۰ درصد و در دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در قفس های مخصوص پوشیده شده از پوشال، نگهداری شدند. موش ها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. غذای حیوانات از منابع معتبر فروش این محصولات

(خوراک پارس دام) تهیه شد. تمامی آزمایش ها پس از دو هفته از استقرار حیوانات و سازش با شرایط محیط جدید انجام شد.

گروه بندی و تیمار موش ها: حیوانات مورد آزمایش به طور تصادفی به ۷ گروه تقسیم شدند، که به ترتیب شامل گروه دریافت کننده رژیم غذایی معمولی (شاهد)، رژیم پرکلسترول یک درصد (گروه کنترل) و به ترتیب گروه های دریافت کننده رژیم پرکلسترول به علاوه عصاره گیاهی در مقادیر جداگانه ۱۲ و ۶، ۳، ۱/۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن (داخل صفاقی) به طور روزانه و نیز ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن (۳۵) داروی لوواستاتین (شرکت سینا دارو) به صورت یک روز در میان (داخل صفاقی). تیمار گروه های آزمایشی به مدت ۴۰ روز ادامه یافت و تزریقات رأس ساعت ۹ صبح انجام شد. حجم تزریق ۰/۵ میلی لیتر، که حاوی مقدار تعریف شده ای از عصاره برای هر سر موش بود.

خونگیری: در پایان ۴۰ روز تیمار، از ناحیه قلب حیوانات خونگیری به عمل آمد. پس از یک ساعت تمامی نمونه های خونی و به منظور جداسازی سرم آن ها، به مدت ۱۰ دقیقه با ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید. سرم به دست آمده به وسیله سمپلر به دقت جداسازی و درون میکروتیوب های اپندروف تا زمان انجام آزمایش های بیوشیمیایی در فریزر با دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. اندازه گیری سطح سرمی کلسترول تام (Total Cholesterol-TC)، (Triglycerid) TG و لیپوپروتئین های سرمی HDL (High Density Lipoprotein)، Very Low (Density Lipoprotein) VLDL، همگی به روش اسپکترو فتومتری (رنگ سنجی آنزیمی) و با استفاده از کیت های مخصوص سنجش (شرکت پارس آزمون) صورت گرفت. میزان LDL نیز با استفاده از فرمول: $\{LDL(mg/dl) = TC - (HDL + TG/5)\}$ به دست آمد.

روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها: با استفاده از نرم افزار SAS داده ها مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده ها در گروه ها از آزمون (Levene) استفاده شد و هم چنین از

آنالیز واریانس یک طرفه و با استفاده از آزمون t-test (LSD) جهت مقایسه گروه های زوجی استفاده شد. سطح معنی داری برای آزمون ها ($P < 0.05$) در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

نتایج این پژوهش (جدول شماره ۱) نشان داد غلظت سرمی کلسترول تام و LDL-C (لیپو پروتئین با دانسیته پایین) و تری گلیسرید به طور معنی داری در گروه های تحت تیمار با مقادیر عصاره ۳ mg/kg ($P < 0.05$)، ۶ mg/kg ($P < 0.001$)، ۱۲ mg/kg ($P < 0.01$) و لوواستاتین ($P < 0.001$) کاهش یافته است. غلظت سرمی HDL (لیپو پروتئین با دانسیته بالا) در مقادیر عددی ۶ mg/kg ($P < 0.001$)، ۱۲ mg/kg ($P < 0.01$)، به طور معنی داری افزایش یافته بود. سطح سرمی VLDL گروه های تحت تیمار با عصاره گل گاوزبان در برخی مقادیر خود به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل (پر کلسترول CH) بیشتر بود ($P < 0.001$). نسبت های غلظت سرمی HDL/LDL در مقادیر عددی ۶ mg/kg ($P < 0.05$)، ۱۲ mg/kg ($P < 0.01$) و هم چنین لوواستاتین ($P < 0.001$) نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد. نسبت HDL/CH در مقادیر ۶ mg/kg عصاره و دوز لوواستاتین ($P < 0.01$) و هم چنین مقدار عصاره ۱۲ mg/kg ($P < 0.05$) به طور معنی داری افزایش یافت. با توجه به نتایج به دست آمده و برحسب انتظار، مصرف

جیره پرکلسترول (جیره حاوی ۱ درصد کلسترول) موجب افزایش غلظت لیپیدهای مورد سنجش در این مطالعه گردید (البته به استثنای لیپوپروتئین HDL که در اثر این جیره غذایی غلظت آن در سرم حیوانات کاهش یافت). تیمار مداخله ای با افزودن عصاره گیاهی گل گاوزبان در دوزهای متفاوت موجب تغییرات قابل ملاحظه ای در غلظت لیپیدهای مورد بحث در این تحقیق گردید. در حیواناتی که جیره پرکلسترول دریافت کرده بودند، غلظت های LDL، TG و کلسترول در اثر تجویز عصاره گل گاوزبان به طور معنی داری کاهش یافته بود. مقدار عصاره استفاده شده با دوز ۳ mg/kg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوانات به طور معنی داری غلظت LDL، VLDL، کلسترول و تری گلیسرید را به طور معنی داری ($P < 0.05$) کاهش داد. بر حسب اطلاعات آماری این تحقیق موثرترین دوز عصاره در کاهش غلظت های خونی لیپیدها برای LDL دوز ۳ mg/kg ($P < 0.001$)، VLDL دوز ۱/۵ mg/kg ($P < 0.001$)، کلسترول تام، دوز ۶ mg/kg ($P < 0.001$) و تری گلیسرید، دوز ۶ mg/kg ($P < 0.01$) بود. در این مطالعه دوز ۶ mg/kg بیشترین اثر در افزایش نسبت HDL به LDL را به خود اختصاص داد که با اثر لوواستاتین قابل مقایسه بود ($P < 0.001$). نتایج مربوط به نسبت HDL به کلسترول نیز دوز ۶ mg/kg در مقایسه با سایر مقادیر عصاره موثرترین بود ($P < 0.01$).

جدول شماره ۱. تغییرات غلظت لیپوپروتئین ها، کلسترول و تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر سرم) به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد در گروه های تیماری و مقایسه تغییرات آن با گروه پرکلسترول

CH+L	CH+12	CH+6	CH+3	CH+1.5†	کنترل	شاهد	
۶۰/۱۶ $\pm$ ۱/۸۲***	۹۶/۹۵ $\pm$ ۳/۰۳**	۷۷/۷۱ $\pm$ ۲/۲۰***	۱۰۲/۸۹ $\pm$ ۳/۲۳*	۱۴۸/۶۱ $\pm$ ۵/۸۱	۱۳۷/۱۲ $\pm$ ۵/۴۷	۵۳/۸۴ $\pm$ ۴/۳۸	LDL
۲۲/۶۵ $\pm$ ۱/۲۳*	۵۷/۰۵ $\pm$ ۳/۴۳**	۳۷/۱۷ $\pm$ ۳/۰۲	۴۸/۶۵ $\pm$ ۵/۳*	۶۹/۳۱ $\pm$ ۱/۶۱***	۳۴/۳۲ $\pm$ ۰/۸۲	۱۷/۲۴ $\pm$ ۰/۴۹	VLDL
۴۶/۶۲ $\pm$ ۲/۲۹**	۴۸/۹۷ $\pm$ ۱/۲۸**	۸۵/۱۵ $\pm$ ۲/۰۶***	۳۴/۴۵ $\pm$ ۱/۶۴	۲۵/۲۵ $\pm$ ۲/۵۱	۳۰/۴۳ $\pm$ ۱/۰۵	۲۲/۵۱ $\pm$ ۲/۱۵	HDL
۱۰۴/۰۳ $\pm$ ۲/۵۹**	۱۴۴/۴۳ $\pm$ ۲/۰۹**	۱۱۵/۵۱ $\pm$ ۷/۳***	۱۵۱/۸۳ $\pm$ ۲/۵۲*	۱۸۰/۰۹ $\pm$ ۳/۳۶	۲۰۲/۵۸ $\pm$ ۳/۷۲	۹۳/۵۸ $\pm$ ۲/۲۶	CH
۸۴/۵۲ $\pm$ ۱/۲۵***	۱۲۷/۱۳ $\pm$ ۳/۲۳*	۹۷/۱۸ $\pm$ ۱/۲۳**	۱۲۸/۵۳ $\pm$ ۳/۳۶*	۱۴۸/۶۹ $\pm$ ۳/۶۹	۱۶۹/۸۱ $\pm$ ۲/۶۳	۸۲/۱۸ $\pm$ ۳/۵	TG
۰/۷۵ $\pm$ ۰/۰۴***	۰/۵۰ $\pm$ ۰/۰۲**	۰/۷۵ $\pm$ ۰/۰۳***	۰/۳۳ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۷ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۴۲ $\pm$ ۰/۰۷	۰/۴۲ $\pm$ ۰/۰۷	HDL/LDL
۰/۴۴ $\pm$ ۰/۰۲**	۰/۳۳ $\pm$ ۰/۰۱*	۰/۵۰ $\pm$ ۰/۰۱***	۰/۲۲ $\pm$ ۰/۰۱	۰/۱۴ $\pm$ ۰/۰۱	۰/۱۵ $\pm$ ۰/۰۱	۰/۲۴ $\pm$ ۰/۰۲	HDL/CH

CH = کلسترول، †: مقادیر عددی عصاره به ترتیب شامل دوزهای ۱/۵، ۳، ۶ و ۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، L = لوواستاتین
* اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.05$ ، ** اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.01$ ، *** اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.001$

بحث و نتیجه گیری

عواملی که سطوح غیرطبیعی لیپیدها را بهبود می بخشد قادر به محدود نمودن آترواسکلروز و عواقب آن هستند. کاهش مقادیر کلسترول به کمک داروها و یا رژیم غذایی مناسب، قادر به مهار پیشرفت و حتی از بین رفتن تدریجی ضایعات آترواسکلروتیک می باشد و در این بین، گیاهان مهم ترین منبع برای تامین عوامل هیپولیپیدمیک به شمار می روند (۳۶). گل گاو زبان از خانواده Boraginaceae یکی از گیاهان دارویی ارزشمندی است که با توجه به ترکیبات شیمیایی موجود در آن مانند گامالینولیک، موجب کاهش اختلالات قلبی-عروقی و کاهش لیپیدهای خون می شود (۲۰). بر همین اساس، در مطالعه حاضر که به منظور بررسی ویژگی های طبی موجود در گل گاو زبان انجام شد، نتایج حاصل از آن نشان داد رژیم غذایی پر کلسترول سبب افزایش غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL، VLDL و هم چنین کاهش HDL می شود. نتایج حاصل از مداخله عصاره گیاهی نشان داد فاکتورهای LDL، VLDL، کلسترول و تری گلیسرید از نظر آماری نسبت به گروهی که فقط از غذای پر کلسترول استفاده کرده بود، کاهش یافته است. غلظت سرمی LDL، کلسترول تام، HDL، VLDL و تری گلیسرید موش های تحت آزمایش، با مداخله عصاره گیاهی گل گاو زبان دستخوش تغییر شد. به نحوی که سطح LDL، کلسترول تام و تری گلیسرید سرم کاهش، ولی سطح VLDL و HDL سرم آن ها افزایش نشان داد. در این تحقیق عصاره گل گاو زبان موجب کاهش لیپید و لیپوپروتئین های خطرناک شد و در عوض لیپوپروتئین مفید (HDL) را به طور معنی داری افزایش داد. آن چه در این راستا قابل ذکر است، مطالعات بیوشیمیایی و تغذیه ای بسیار کمی است که تاکنون در مورد خانواده گاو زبان Boraginaceae و به ویژه بر روی گونه های موجود در ایران به نام *Echium amoenum* انجام شده است و به نظر می رسد تحقیق حاضر برای اولین بار است که نقش هیپولیپیدمیک گل گاو زبان را به بوتنه آزمایش گذاشته است، ولی آن چه مشخص است و اطلاعات دارویی که در رابطه با نقش لوواستاتین در

رفع دیس لیپیدمی وجود دارد، از قبل به اثبات رسیده است (۲۲،۲۷،۳۶).

هم چنان که ذکر شد گزارش های بسیار نادری در مورد نقش هیپولیپیدمیک عصاره گل گاو زبان موجود می باشد، ولی در یک مورد که با هدف بررسی اثر روغن رژیمی اخذ شده از دانه گل گاو زبان بر روی چربی های خون حیوانات آزمایشگاهی با تشخیص هیپرتری گلیسریدمی انجام گرفته بود، نشان داد که روغن دانه گل گاو زبان موجب اثر کاهش دهنده بر غلظت تری گلیسرید آن ها می شود (۲۰) که تا حدودی نتایج حاصل از تحقیق ما را تایید می نماید. سه عامل در کاهش کلسترول مشخص شده است: الف) ۳- هیدروکسی-۳-متیل گلو تاریل-کوآنزیم A ردکتاز (HMG کوآنزیم A ردکتاز، ب) کلسترول-۷-آلفا-هیدروکسیلاز (CYP7A1)، ج) رسپتور HMG LDL کوآنزیم A ردکتاز به عنوان کنترل کننده بیوسنتز کلسترول محسوب شده، در حالی که رسپتور LDL نقش مهمی در کلیرنس کلسترول از خون به عهده دارد (۳۷). CYP7A1 نیز آنزیم محدودکننده کاتابولیسم کلسترول می باشد (۳۸). به نظر می رسد عصاره گیاهی گل گاو زبان با افزایش سطوح آنزیم HMG کوآنزیم A ردکتاز و هم چنین کاهش گیرنده های LDL در ارتباط باشد.

بر اساس برخی گزارش ها، استفاده از عصاره گیاهی به عنوان پیش درمان، از افزایش لیپیدهای سرمی در موش های هیپرلیپیدمیک ممانعت به عمل آورد (۲۰،۳۹). این اثر تعدیلی و تنظیم کننده عصاره مشابه گزارش های قبلی است که در رابطه با اثر عصاره گونه *Cynoglossum Zeylanicum* از خانواده گل گاو زبان منتشر شده است (۴۰).

در آزمون های مداخله ای که جهت کاهش لیپیدهای خون، از استاتین ها (لوواستاتین) استفاده می شد، حوادث قلبی-عروقی در گروه های تحت درمان با آن داروها به طور چشمگیری کاهش نشان می داد. نکته جالب توجه در این امر، مرتبط بودن مشکلات قلبی-عروقی با افزایش غلظت LDL بود (۴۱،۴۲) بر اساس گزارش ها، کاهش ۴۰ میلی گرم در دسی لیتر غلظت LDL باعث کاهش ۲۴ درصدی حوادث عمده

قلبی-عروقی می شود (۳۷). از طرف دیگر، در این تجربیات که با تجویز لوواستاتین انجام می گرفت، صرفاً شاهد کاهش غلظت LDL بودند و مشکل دیگر که هم چنان باقی بود، پایین ماندن سطح سرمی HDL بود (۴۲). در تحقیق حاضر هم زمان با کاهش غلظت LDL، سطح سرمی HDL موش های تحت آزمایش در گروه های CH+6، CH+12 و CH+L، افزایش نشان داد، که این داده ها در راستای مطالعات de Haan 2007 و Athvros 2004 بود (۴۳،۴۴). به هر صورت به این مهم بایستی توجه شود که افزایش غلظت سرمی HDL باید به عنوان یک هدف درمانی مستقل از کاهش LDL در نظر گرفته شود. در این مطالعه، مقادیر مختلف عصاره گیاهی با داروی صناعی لوواستاتین (کاهش دهنده چربی خون) مورد مقایسه قرار گرفت. در برخی پارامترهای سنجیده شده، عصاره گل گاوزبان با لوواستاتین قابل رقابت بود و در بعضی موارد هم اثری قدرتمندتر از آن داشت. به عنوان مثال در گروه های CH+1.5 و CH+12 غلظت VLDL و در گروه CH+6 اثر عصاره گیاهی بر غلظت کلسترول، HDL و نسبت HDL/CH موثرتر از داروی لوواستاتین بود. با مقایسه آثار هیپولیپیدمیک و تعدیل کننده مفید این دو (عصاره و لوواستاتین)، مشخص گردید که به ویژه در مورد اثر افزایش دهنده عصاره در مورد غلظت کلسترول مفید خون (HDL)، در موارد دیگر نیز اثر هیپولیپیدمیک عصاره با لوواستاتین قابل قیاس و برابر بود.

ترکیبات ایکوزانوئیدی، گامالینولنیک اسید (GLA)، لینولنیک اسید و سایر مواد مشابه موجود در گیاهان دارویی، جهت پیشگیری و درمان آترواسکلروزیس (۲۹) مورد استفاده قرار می گیرند، بر همین اساس احتمال داده شده که این ترکیبات طبیعی موجود در گاو زبان، قادر باشد بر پارامترهای لیپیدی از جمله لیپوپروتئین ها سرمی موثر واقع شود. از طرفی و بر اساس یک گزارش، گونه C. zeylanicum که از خانواده گاو زبان می باشد، دارای قابلیت کاهش دهنده چربی می باشد (۴۰)، که ممکن است سهمی در کاهش کلسترول LDL خون -فاکتوری که ظاهراً عامل پیشرفت و

سخت شدن شرایین است- داشته باشد (۲۵،۲۸،۲۹). آن چه در این تحقیق با اهمیت تلقی شد و به بوته آزمایش گذاشته شد، سنجش سطوح لیپوپروتئین و لیپیدها بود که برای پیش بینی بیماری های قلبی-عروقی مورد استفاده قرار می گیرد. سطح HDL، رابطه معکوسی با وقوع حوادث قلبی-عروقی داشته و پیش بینی کننده محکم حوادث قلبی-عروقی می باشد، گر چه در مورد سطوح پایین LDL این همراهی کاملاً روشن نشده است.

در رابطه با نسبت HDL به LDL و نسبت HDL به کلسترول، نیز محدوده این نسبت ها مورد ارزیابی قرار گرفت که در بسیاری موارد عصاره گل گاو زبان اختلال به وجود آمده در این نسبت ها را اصلاح و تعدیل نمود. هم چنان که می دانیم مطلوب بودن سطوح غلظت های فوق در پیشگیری از بیماری های قلبی-عروقی و به عنوان عامل پیشگویی کننده حوادث قلبی-عروقی بسیار مهم است. در این مطالعه، عصاره گل گاو زبان سطوح به هم ریخته لیپیدها را در موش های هیپرکلسترولمیک به وضعیت نرمال خود باز گردانده بود. بدین ترتیب با توجه به نوع ترکیبات موجود در گیاه گاو زبان و خواص برشمرده عصاره آن، قادر است در کاهش غلظت چربی های خطرناک خون و هم چنین جلوگیری از آترواسکلروزیس و تجمع چربی در خون نقش مفیدی ایفا نماید. پیشنهاد می شود تحقیقات دامنه دارتر و دقیق تری در رابطه با شناخت بیشتر این گیاه و خواص دارویی آن به عمل آید. با طبیعی شدن سطوح پارامترهای سرمی نظیر تری گلیسرید، کلسترول، لیپوپروتئین ها با تراکم پایین (LDL) و لیپوپروتئین ها با تراکم زیاد (HDL) در این مطالعه، تجویز عصاره گل گاو زبان که دارای عوارض جانبی کمتری می باشد، در آینده شاید بتوان آن را به عنوان داروی کم خطر، جایگزین ترکیبات شیمیایی و صناعی موجود در بازار که دارای عوارض جانبی زیادی هستند نمود و از این رهگذر کمک ارزشمندی در کاهش سطح لیپیدهای خون، کاهش شیوع عوامل خطر ساز بیماری های قلبی-عروقی و نیز افزایش کیفیت زندگی بنماید.

References

1. Parmley WW. Nonlipoprotein risk factors for coronary heart disease: Evaluation and management. *Am J Med* 1997; 102: 7-14.
2. Haidari M, Moghadam M, Chinicar M, Ahmadi A, Doosti M. Apolipoprotein B as the best predictor of coronary artery disease in Iranian normolipidemic patients. *Clin Biochem* 2001; 34:149-55.
3. Rasouli M, Mohseni SK. Lp (A), apoB and the ratio of apoB/apoAI are the best predictors of coronary heart disease within Iranian patients. *Int J Cardiol* 2005;2:34-9.
4. Wilson PW, Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
5. Ahaneku JE, Nwosu CM, Farotimi A. Lipid and lipoprotein cardiovascular risk factor responses to episodic academic stress. *J Health Sci* 2001;47:323-6.
6. Klag MJ. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;328:313-18.
7. Einecke D. Effective LDL cholesterol reduction for high risk patients. *MMW Fortschr Med* 2016;158:84.
8. Virmani RAP, Farb A. Pathology of the vulnerable plaque. *J AM Coll Cardiol* 2006;6:4713-18.
9. Luc G, Fruchart JC. Oxidation of lipoproteins and atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:2065-95.
10. Yousofvand N, Soltany A. Effects of hydroalcoholic extract of dill (*Anethum graveolens*) on the serum levels of blood lipids cholesterol, triglycerides, LDL and HDL in male NMRI mice. *J Pharmaceut Chem Biol Sci* 2015;3:114-21.
11. Baxter AJ, Coyne T, Mcclintock C. Dietary patterns and metabolic syndrome a review of epidemiologic evidence. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:134-42 .
12. Liu S, Manson JE. Dietary carbohydrates physical inactivity obesity and the metabolic syndrome as predictors of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:395-404.
13. Fustra V, Alexander R, Robert R. The Heart. 11th ed. New York: Mac Graw Hill 2004;P.2724-33.
14. Krisetherton PM. Walnuts decrease risk of cardiovascular disease a summary of efficacy and biologic mechanisms. *J Nutr* 2014;144:547-54.
15. Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2015;4:1-11.
16. Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans a metaanalyses. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:940-46.
17. Calixto JB. Efficacy safety quality control marketing and regulatory guidelines for herbal medicines phytotherapeutic agents. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:179-89.
18. Racine E, Troyer JL, Warrenfindlow J, Mcauley WJ. The effect of medical nutrition therapy on changes in dietary knowledge and DASH diet adherence in older adults with cardiovascular disease. *J Nutr Health Aging* 2011;15:868-76.
19. Barter P, Getto AM, Larosa JC, Maroni J, Szarek M, Grandy SM. HDL cholesterol Very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 367:1301-10.
20. Alhilal MK, Supuh AM, Hapra N. Borage oil rich in gama linolenic acid (GLA) reduces cardiovascular disease (CVD) risk factors in hamsters fed in diet rich in saturated fatty acids (SFAS) and cholesterol. *Bas J Vet Res* 2014;1:54-65.
21. Khare RS, Banerjee S, Kundu K. *Coleus aromaticus* benth-a nutritive medicinal plant of potential therapeutic value. *Int J Pharm Bio Sci* 2011;2:488-500.
22. Praveena B, Gilbert SJ, Pradeep SN, Mandyam CV. Chemical composition and nutraceutical potential of indian Borage (*Plectranthus amboinicus*) stem extract. *J Chem* 2013;3:1-7.
23. Ahmed M, Saleh O, Tamimi GM. Effect of *Anchusastrigosa* root aqueous extract on gastric ethanol induced ulcer in laboratory animals. *J Enthnopharm* 1998; 60:189-98.
24. Siciliano T, Deleo M, Bader A, Tommasi N, Vrieling K, Braca A, et al. Pyrrolizidine alkaloids from *Anchusastrigosa* and their antifeedant activity. *Phytochemistry* 2013;23:2125-26.

25. Ranjbar A, Malekirad AA, Vakilian K, Khorami S, Safarabadi M, Shahmoradi A, et al. Antioxidant activity of Iranian *Echium amoenum* fisch and amp C.A. Mey flower decoction in humans a cross-sectional before/after clinical trial. *Evid Based Complement Altern Med* 2006; 3:469-73.
26. Horrobin DF. Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Prog lipid Res* 1992;31:163-94.
27. Roeder E. Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie* 2000;55:711-26.
28. Abed A, Minaian M, Ghannadi A, Mahzouni P, Babavalian MR. Effect of *Echium amoenum* Fisch. et Mey a Traditional Iranian Herbal Remedy in an Experimental Model of Acute Pancreatitis. *ISRN Gastroenterol* 2012;2012:141548.
29. Engler MM, Engler MB. Dietary borage oil alters plasma hepatic and vascular tissue fatty acid composition in spontaneously hypertensive Rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;59:11-5.
30. Asadisamani M, Bahmani M, Rafieiankopaie M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis* a review. *Asian Pac J Trop Med* 2014;7:22-8.
31. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins a study-level network metaanalysis of 246 955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9.
32. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy a metaanalysis. *JAMA* 2011; 305: 2556-64.
33. Farnsworth NR. Relative safety of herbal medicines. *Herbal Gram* 1993;29:30-6.
34. Drew A, Myers SP. Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. *Med J Australia* 1997;166:538-41.
35. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Park JB, et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2009;204:483-90.
36. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S et al. Diagnosis prevention, and management of statin adverse effects and intolerance Canadian working group consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29:1553-68.
37. White DA, Bennett AJ, Billett MA, Salter AM. Genetic determinants of plasma lipoprotein levels and their dietary response. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 57: 455-62.
38. Gilardi F, Mitro N, Godio C, Scotti E, Caruso D, Crestani M. The pharmacological exploitation of cholesterol 7 α -hydroxylase, the key enzyme in bile acid syntheses from binding resins to chromatin remodeling to reduce plasma cholesterol. *Pharmacol Therap* 2007;116:449-72.
39. Marzena P, Przemyslaw LM, Katarzyna M. Borage (*Borago officinalis* L.) a valuable medicinal plant used in herbal medicine. *Kerla Polonica* 2012;58:95-103.
40. Anitha M, Rajalakshmi K, Muthumarasamy S, Mohan VR. Antihyperlipidemic and antioxidant activity of *Cynoglossum zeylanicum* thurnb ex lehrn in alloxan induced diabetic Rats. *Int J Pharm Pharmaceut Sci* 2012;4:490-5
41. Rafati A, Moradi S, Ismaeilidahadje M, Jalali B, Yaghmayee P. [Comparison of the efficiency of Lovastatin and seed Dill extract in reduction of serum lipid levels in Rats]. *J Med Sci Uni Yazd* 2006;5:41-9. (Persian)
42. Sandhya VG, Rajamohan T. Comparative evaluation of the hypolipidemic effects of coconut water and lovastatin in rats fed fat cholesterol enriched diet. *J Food Chem Toxicol* 2008;46:3586-92.
43. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Mercouris BR, Pehlivanidis A, et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events a subgroup analysis of the GREek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:627-37.
44. Dehaan W, Vanderhoogt CC, Westerterp M, Hoekstra M, Dallinga GM, Princen HM, et al. Atorvastatin increases HDL cholesterol by reducing CETP expression in cholesterol-fed APOE3-leiden CETP Mice. *Atherosclerosis* 2008;197:57-63.



The Effects of Hydroalcoholic Borage Extract on Serum Lipid Profile in Mice and Comparison with Lovastatin

Cheraghi J^{1*}, Kimiagar M², Pilevarian A²

(Received: April 25, 2015)

Accepted: December 5, 2015)

Abstract

Introduction: Hyperlipidemia is one of the most important risk factors of cardiovascular diseases, and the use of synthetic drugs to reduce blood lipid levels is associated with many side effects. This study aimed to investigate the effects of alcoholic extract of borage on the levels of serum lipids compared to lovastatin in mice.

Materials & methods: In this study, 70 male mice with the weight range of 25-30 g were randomly divided into 7 groups: control group under normal diet, group with high cholesterol diet (containing 1% cholesterol or CH); the groups with high-cholesterol diet plus various concentrations of borage extracts; and the group with high cholesterol diet plus lovastatin. At the end, blood samples were taken from all animals, and the serum concentrations of blood lipids were determined by the spectrophotometric method.

Findings: The results showed that the serum concentrations of total cholesterol, LDL-C, and TG of the groups treated with lovastatin and extract were significantly reduced compared to high cholesterol group ($P<0/001$). The serum levels of VLDL, the ratio of serum concentrations of HDL / LDL, and HDL / CH in the groups treated with the extracts were higher, compared to the group with high cholesterol diet group ($P<0/001$).

Discussion & Conclusions: The findings of this study showed that the borage extract has been effective in the concentration of the blood lipid in hyperlipidemic mice. Probably borage extract with lipid lowering effect is beneficial in treatment or prevention of hyperlipidemia.

Keywords: Borago officinalis, Blood lipids, Lovastatin, Mouse

1. Dept of Physiology, Faculty of Paraveterinary Medicine, Ilam University, Ilam, Iran

2. Dept of Biology, Isfahan Payam noor University, Isfahan, Iran

*Corresponding author Email: J.cheraghi@ilam.ac.ir