

اثر ضد آترواسکلروزی ترکیب عصاره هیدروالکلی دو گیاه راعی و تاج خروس در خرگوش های هایپرکلسترولمی

دکتر صدیقه عسگری^{۱*}، نجمه کبیری^{۱**}، دکتر حسین مدنی^{۱***}، دکتر پروین محزون^{۱†}، پروین رحیمی^{۱**}
^{۱*}دانشیار گروه فارماکولوژی - مرکز تحقیقات قلب و عروق، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات گیاهان
دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ^{۱**}کارشناس ارشد گروه زیست شناسی - دانشگاه اصفهان، ^{۱***}استادیار گروه زیست شناسی - دانشگاه اصفهان،
[†]دانشیار گروه پاتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

تاریخ دریافت: ۱۶/۶/۲۰ تاریخ تایید: ۱۷/۴/۲۳

چکیده:

زمینه و هدف: آترواسکلروز یکی از عوامل مرگ و میر در جهان می باشد. افزایش سطح کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) از فاکتورهای خطرهای مهم این بیماری است. این مطالعه با هدف بررسی اثر ضد آترواسکلروزی ترکیب عصاره های دو گیاه راعی و تاج خروس در مقایسه با لوستاتین در خرگوش های هایپرکلسترولمی انجام شده است.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۲۰ خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزیلندی به طور تصادفی در چهار گروه پنج تایی تقسیم شدند، این گروه ها با رژیم های غذایی پایه، پرکلسترول، رژیم پرکلسترول به همراه ترکیب عصاره های دو گیاه راعی و تاج خروس هر کدام به طور مساوی با دوز ۷۵ mg/kg، رژیم پر کلسترول به همراه لوستاتین با دوز ۱۰ mg/kg، به مدت ۶۰ روز تیمار شدند. در ابتدا، اواسط و پایان دوره از خرگوش ها خون گیری بعمل آمد و فاکتورهای سرمی آنها مورد بررسی قرار گرفت. داده ها با استفاده از آزمون های آماری ANOVA و آزمون تعقیبی دانکن تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: نتایج نشان داد که ترکیب عصاره ها و همچنین لوستاتین سبب کاهش سطح مالون دی آلدیید (MDA)، آپولیپروتئین B، نسبت آپولیپروتئین B به آپولیپروتئین A، (apoB/apoA) و افزایش سطح آپولیپروتئین A نسبت به گروه پرکلسترول می گردد ($P < 0.05$). در گروه تیمار ترکیب عصاره در مقایسه با لوستاتین سطح apoB کاهش و سطح apoA افزایش داشت ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این تحقیق، عصاره تاج خروس و راعی با کاهش برخی از ریسک فاکتورهای ایجاد بیماری های قلبی عروقی موجب جلوگیری از آترواسکلروز می شود.

واژه های کلیدی: آپولیپروتئین، تاج خروس، خرگوش، راعی، مالون دی آلدیید.

مقدمه:

اکسیداتیو با تغییر ساختار LDL موجب تشکیل LDL اکسید شده (OX-LDL) می شوند که OX-LDL جذب گیرنده هایی در سطح ماکروفاژها و سلول های آندوتلیال می شود و منجر به تشکیل سلول های کف آلود و در نهایت آترواسکلروز می شود (۴،۳). از ریسک فاکتورهای جدید و مهم قابل اندازه گیری در

بیماری آترواسکلروز که از عوامل اصلی مرگ در کشورهای آسیایی است، در ارتباط با فاکتورهای خطرزایی مانند افزایش فشار خون، افزایش سطح لیپید، دیابت، سیگار کشیدن می باشد (۲،۱). افزایش سطح کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) از فاکتورهای خطرزای مهمی می باشند. فشارهای

^۱ نویسنده مسئول: اصفهان - خیابان خرم - مرکز تحقیقات قلب و عروق - تلفن: ۳۳۵۹۶۹۶ - ۰۳۱۱ - E-mail: s_asgari@crc.mui.ac.ir

تحقیقات نشان می دهد این گیاه همچنین موجب تقویت سیستم ایمنی، تقویت حافظه، کاهش چربی و چروک پوست، کمک به تنظیم چربی ها بویژه کلسترول و از بین بردن رادیکال های آزاد می شود. از این گیاه در درمان آلرژی، مشکلات کبدی، استئوآرتریت و مشکلات قلبی عروقی استفاده می شود (۱۳).

گیاه راعی دارای فلاونوئیدهایی شامل فلاونول، فلاونها، بی فلاونوئیدها و کاتشین ها، ترکیبات فنلی اسانس ها، اسیدها، روغن های فرار، کاروتنوئیدها، بتاستواسترول و فیتواسترول می باشد (۱۰). مهمترین خواص این گیاه عبارتند از مدر، تب بر، ضد درد، ضد نقرس، روماتیسم و درمان بیماری های عفونی، اثرات ضد ویروسی (به ویژه ویروس ایدز)، ضد باکتری و ضد قارچ است. همچنین در درمان اختلالات عصبی به ویژه افسردگی و میگرن استفاده می شود (۱۰، ۱۱، ۱۳).

هدف از این مطالعه بررسی اثر ترکیب عصاره دو گیاه راعی و تاج خروس به همراه رژیم پرکلسترول بر ریسک فاکتورهای جدید قابل اندازه گیری در بیماری قلبی عروقی و همچنین مقایسه اثر این عصاره با داروی لوستاتین که یکی از داروهای شیمیایی جدید در پیشگیری و درمان آترواسکلروز است، می باشد.

روش بررسی:

در این مطالعه تجربی گیاه تاج خروس دم گربه ای و گیاه راعی از منابع طبیعی استان اصفهان تهیه و جنس و گونه این گیاه توسط گیاه شناس هرباریوم دانشکده علوم اصفهان تایید گردیده است.

تهیه عصاره هیدروالکلی: بودر دو گیاه تاج خروس و راعی به مقدار ۱۰۰ g از هر کدام به طور جداگانه در اتانول ۹۶ درصد برای ۷۲ ساعت قرار داده شدند، سپس محلول صاف گردید و توسط دستگاه تقطیر در خلاء تغلیظ گردید. محلول غلیظ شده در سه مرحله (یک بار با ۱۰۰ میلی لیتر و دو بار با ۵۰ میلی لیتر کلروفرم) دکانته شد. محلول بدست آمده از آخرین مرحله درون

بیماری قلبی عروق آپولیپوپروتئین ها و نسبت آپولیپوپروتئین B به آپولیپوپروتئین A (apoB/apoA) می باشند. آپولیپوپروتئین A پروتئین اصلی HDL-C (لیپوپروتئین با دانسیته بالا) و ارتباط معکوسی با بیماری عروق کرونر دارد (۵). آپولیپوپروتئین B پروتئین اصلی LDL-C و یک فاکتور مهم در پیشگویی بیماری عروق کرونر می باشد. آپولیپوپروتئین B برای اتصال LDL به گیرنده ضروری می باشد و موجب ورود LDL به داخل سلول می شود. افزایش جزء آپولیپوپروتئین B موجب آغاز پروسه آترواسکلروز می شود. آپولیپوپروتئین A اغلب به صورت یک کوفاکتور برای لکتین کلسترول آسیل ترانسفراز (LCAT) عمل می کند و موجب افزایش برداشت کلسترول از بافت ها و تجمع آنها در HDL برای انتقال به کبد می شود (۶). مالون دی آلدید (Malondialdehyde=MDA) هم در طی پراکسیداسیون لیپیدها تولید می شود و شاخصی برای سطح رادیکال های آزاد اکسیژن است. طبق تحقیق های انجام شده افزایش کلسترول موجب افزایش محتوای کلسترول پلاکت ها، سلول های چند هسته ای لوکوسیت ها و سلول های اندوتلیال شود این آغاز یک سری از واکنش ها می باشد، که منجر به تولید رادیکال های اکسیژن و سرعت گرفتن پراکسیداسیون لیپیدها می شوند (۷، ۸، ۹).

در این تحقیق از تاج خروس دم گربه ای با نام علمی *Amaranthus caudatus* و مترادف آن *Amaranthus paniculatus L.* از خانواده *Amaranthaceae* و گل راعی یا هوفاریقون با نام علمی *Hypericum perforatum L.* و اسامی انگلیسی *John s wort St. J.* و اسامی فارسی علف چای، هزار چشم، گل تره و گل شهناز استفاده شده است (۱۰، ۱۱). همه انواع تاج خروس شامل ترکیبات توکوترینول توکوفرول و اسکوالین می باشند که در بیوستت کلسترول نقش دارند. همچنین دارای بتا کاروتن و اسید آسکوربیک بود که دارای فعالیت آنتی اکسیدانی می باشند (۱۲).

میانگین گروه های آزمایشی از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس ANOVA و سپس از آزمون دانکن استفاده شد، $P < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها:

به ازای هر ۱۰۰ گرم پودر گیاه راعی به طور متوسط 8.33 ± 0.33 گرم پودر عصاره راعی و به ازای هر ۱۰۰ گرم پودر گیاه تاج خروس به طور متوسط 3.8 ± 0.9 گرم پودر عصاره تاج خروس بدست آمد.

نتایج بدست آمده نشان داد که میزان فلاونوئید موجود در تاج خروس 0.379 ± 0.29 درصد فلاونول بر مبنای هیپروزید و میزان فلاونوئید موجود در راعی 0.435 ± 0.31 درصد فلاونول بر مبنای هیپروزید می باشد.

میزان آنتوسیانین های موجود در تاج خروس 2.41 ± 1.29 میلی گرم آنتوسیانین تام در ۱۰۰ گرم نمونه و میزان آنتوسیانین های موجود در راعی 2.299 ± 0.99 میلی گرم آنتوسیانین تام در ۱۰۰ گرم نمونه می باشد.

در ابتدای دوره میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در بین گروه های مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشت. در اواسط دوره رژیم پرکلسترول سبب افزایش معنی دار ($P < 0.05$) غلظت آپولیپوپروتئین B، MDA، نسبت apoB/apoA در مقایسه با گروه مصرف کننده رژیم معمولی گردید. بر اساس نتایج در اواسط دوره میزان apoB/apoA، MDA و نسبت apoB/apoA در گروه تیمار شده با رژیم پرکلسترول و ترکیب عصاره راعی و تاج خروس در مقایسه با گروه پرکلسترول کاهش معنی داری ($P < 0.05$) داشته است. همچنین سطح apoA در گروه تیمار شده با کلسترول و ترکیب عصاره راعی و تاج خروس گروه پرکلسترول افزایش معنی داری نشان داد ($P < 0.05$). در گروه تیمار شده با لوستاتین در اواسط دوره میزان MDA، apoB/apoA مقایسه با گروه پرکلسترول کاهش معنی داری ($P < 0.05$) داشته و سطح apoA در گروه تیمار شده با لوستاتین در اواسط دوره مقایسه با گروه پرکلسترول افزایش معنی داری

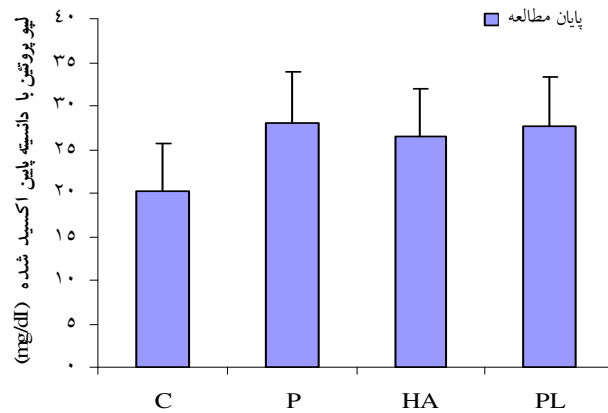
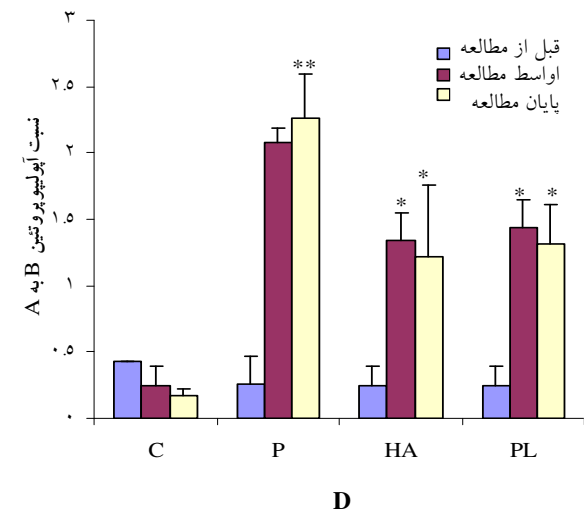
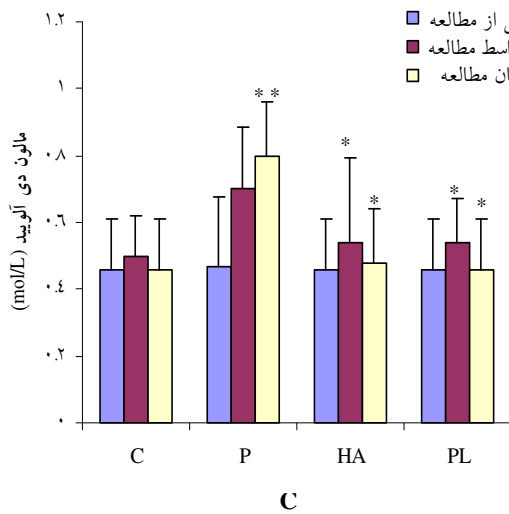
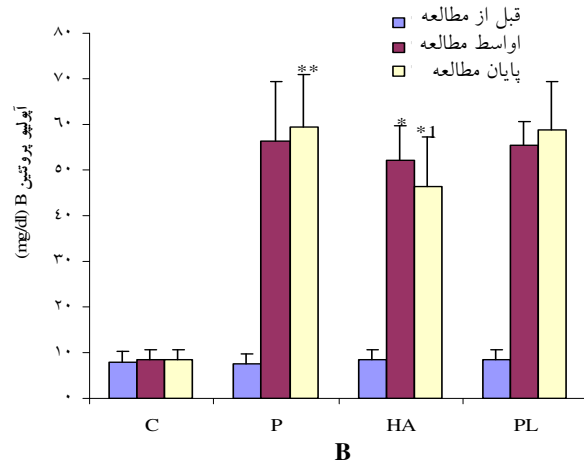
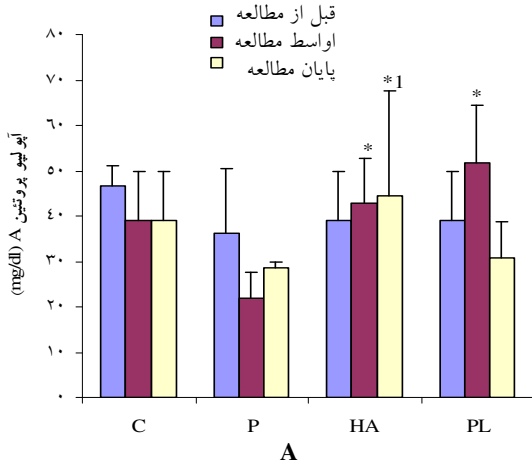
یک ظرف ریخته شد و تحت دمای حدود ۵۰ درجه سانتی گراد و شرایط استریل خشک گردید (۱۴).

تعیین مقدار فلاونوئیدها و آنتوسیانین ها: فلاونوئیدهای گیاه با روش اسپکتروفتومتری، در طول موج ۴۲۵ نانومتر و آنتوسیانین ها با روش اسپکتروفتومتری و در طول موج ۵۳۵ نانومتر مورد ارزیابی قرار گرفتند (۱۲).

گروه بندی و تیمار خرگوش ها: تعداد ۲۰ خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزیلندی با وزن ۲۰۰۰-۱۷۰۰ g از موسسه رازی کرج خریداری و به لانه حیوانات دانشکده علوم انتقال یافتند. به منظور تطابق با محیط، خرگوش ها به مدت ۲ هفته تحت رژیم پایه و شرایط استاندارد از لحاظ نور و درجه حرارت نگهداری شدند و سپس به طور تصادفی در ۴ گروه پنج تایی تقسیم شدند. گروه اول رژیم معمولی، گروه دوم رژیم پرکلسترول (کلسترول یک درصد وزن غذا)، گروه سوم رژیم پرکلسترول به همراه ترکیب عصاره های تاج خروس و راعی هر کدام با دوز 75 mg/kg.bw ، گروه چهارم رژیم پرکلسترول (کلسترول یک درصد وزن غذا) به همراه لوستاتین با دوز 10 mg/kg.bw (۱۵) به مدت ۶۰ روز از طریق گاوآژ دریافت کردند. در طول دوره وزن و غذای مصرفی اندازه گیری گردید.

اندازه گیری فاکتورهای بیوشیمیایی: قبل از شروع مطالعه، اواسط و پایان مطالعه، انجام شد. خرگوش ها برای ۱۲ ساعت در حالت ناشتا قرار گرفتند. سپس نمونه خون خرگوش ها از رگ میانی گوش جهت بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی گرفته شد. سرم نمونه خون جهت بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی استفاده شد. غلظت سرمی آپولیپوپروتئین A و B با کیت پارس آزمون و دستگاه Hitachi ۹۰۲ به روش ایمنو-توریدومتری تعیین گردید. مالون دی آلدئید نیز با روش اسپکتروفتومتری یک و OX-LDL با کیت Immune diagnostic به روش الیزا اندازه گیری شد. تمامی فاکتورها در ابتدا، اواسط و انتهای مطالعه اندازه گیری شد ولی فاکتور OX-LDL فقط در انتهای مطالعه تعیین گردید.

برای بررسی نتایج بیوشیمیایی و مقایسه



E

نمودار شماره ۱: اثرات ترکیب عصاره دو گیاه راعی و تاج خروس و لوستاتین بر روی سطح فاکتورهای بیوشیمیایی سرم خرگوش‌ها.

C: گروه نرمال، P: گروه پرکلسترول، HA: رژیم پرکلسترول به همراه ترکیب عصاره راعی و تاج خروس، PL: رژیم پرکلسترول به همراه لوستاتین.

** $P < 0.05$ نسبت به گروه تیمار شده با رژیم معمولی (C) در دوره مشابه

** $P < 0.05$ نسبت به گروه پرکلسترول (P) در دوره مشابه

$P < 0.05$ نسبت به گروه لوستاتین در دوره مشابه.

($P < 0/05$) داشت (نمودار شماره ۱).

آتروژنیک لیپوپروتئین و آپولیپوپروتئین A منعکس کننده جزء ضد آتروژنیک می باشند که دقیق تر از LDL-C خطر بیماری های قلبی عروقی را نشان می دهد، کاهش apoB به طور موثر موجب کاهش ابتلاء به بیماری های قلبی - عروقی می شود (۱۶، ۱۷). مشخص شده که اثرات هایپوکلسترولمیک فلاونوئیدها در ارتباط با کاهش HMG-CoA کبد می باشد و کاهش ترشح apoB در سلول های هپاتوسیت که در ارتباط با کاهش فعالیت آسیل کلسترول آسیل ترانسفراز (ACAT) و همچنین کاهش بیان ACAT است (۱۸). نتایج ZOU و همکاران در ۲۰۰۵ نشان داد که مصرف عصاره راعی سطح سرمی HDL-C در مقایسه با گروه پرکلسترول افزایش می دهد. هنگامی که با مصرف عصاره راعی سطح سرمی LDL کاهش و سطح HDL افزایش می یابد، (افزایش سطح سرمی HDL، احتمالاً از طریق افزایش سنتر apoA-I می باشد)، شاخص آتروژنیک به طور مشخصی کاهش می یابد. کاهش در شاخص آتروژنیک یک تغییر مثبت بعد از مصرف عصاره است (۱۹).

تاج خروس دم گربه ای دارای منابع طبیعی از کاروتنوئیدها، ویتامین C، فولات، فولیک اسید و سطح بالایی از متیونین و لیزین و اسیدهای چرب غیر اشباع است. این آنتی اکسیدان ها موجب جمع آوری رادیکال های آزاد می شوند. B-کاروتن دارای اثرات آنتی اکسیدانی قوی در از بین بردن رادیکال های آزاد و ضد اکسیداسیون لیپید است. آسکوربیک اسید همچنین موجب کاهش رادیکال توکوفرول آگزیل و بنابراین بازگرداندن فعالیت جمع آوری رادیکال های آزاد توسط توکوفرول می شود. بنابراین فلاونوئیدها از آلفا توکوفرول و احتمالاً سایر آنتی اکسیدان های درونی موجود در LDL در مقابل اکسیداسیون حفاظت می کنند (۱۲). آنتوسیانین ها از مهمترین ترکیبات فیتوشیمیایی که دارای اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و غیره می باشند (۲۰). مطالعات نشان داده که آنتوسیانین ها موجب افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی پلاسما در بیماران قلبی عروقی می شوند

در پایان دوره، رژیم پرکلسترول سبب افزایش معنی دار سطح آپولیپوپروتئین B، MDA، نسبت apoB/apoA همچنین OX-LDL مقایسه با گروه تیمار شده با رژیم معمولی گردید ($P < 0/05$) (نمودار شماره ۱). در پایان دوره سطح apoB، MDA، apoB/apoA در گروه تیمار شده با کلسترول و ترکیب عصاره راعی و تاج خروس نسبت به گروه پرکلسترول کاهش معنی داری ($P < 0/05$) داشت. همچنین سطح apoA در گروه تیمار شده با عصاره مقایسه با گروه پرکلسترول افزایش معنی داری نشان داد ($P < 0/05$). در گروه تیمار شده با لوستاتین در پایان دوره سطح MDA و apoB/apoA در مقایسه با گروه پرکلسترول کاهش معنی داری نشان داشت ($P < 0/05$) (نمودار شماره ۱).

نتایج نشان داد که سطح apoB در گروه تیمار شده با ترکیب عصاره در مقایسه با لوستاتین کاهش معنی داری داشت ($P < 0/05$) و نیز سطح apoA در پایان دوره در گروه تیمار شده با ترکیب عصاره در مقایسه با لوستاتین افزایش معنی داری داشته است ($P < 0/05$) (نمودار شماره ۱).

بحث:

نتایج بدست آمده در این تحقیق نشان داد که، گروه تیمار شده با مخلوط عصاره هیدروالکلی تاج خروس و راعی و گروه دریافت کننده لوستاتین سبب کاهش سطح MDA، apoB، apoB/apoA و افزایش سطح apoA نسبت به گروه پرکلسترول می شوند. یکی از اثرات موثر عصاره کاهش سطح apoB و افزایش سطح apoA نسبت به گروه پرکلسترول می باشد. این عصاره سطح apoB را به طور معنی دار بیشتر از لوستاتین کاهش داده است.

مطالعات اخیر نشان می دهد که آپولیپوپروتئین ها یکی از ریسک فاکتورها جهت پیشگویی بیماری های قلبی عروقی هستند. آپولیپوپروتئین B نشان دهنده جزء

که احتمالاً بدلیل اثر مستقیم جمع آوری گونه های فعال اکسیژن (ROS) می باشد (۲۱).

در این تحقیق سطح MDA در گروه پرکلسترول افزایش یافته بود، که با نتایج Lee و همکاران مطابقت دارد (۸). نتایج ZOU و همکاران نشان داد که عصاره راعی از افزایش کلسترول که موجب افزایش MDA می شود، جلوگیری می کند و در نتیجه به طور مشخص موجب کاهش در سطح MDA سرم و کبد می شود (۱۹). توانایی عصاره به توقف پراکسیداسیون لیپیدها که احتمالاً بدلیل اثرات ضد رادیکال های آزاد ترکیبات فلاونوئیدی شناخته شده در آن است که با جمع آوری رادیکال ها و یا مکانیسم شکستن زنجیره عمل می کند، Bhatial و همکاران نشان دادند سطح MDA در موشهایی که بعد از مصرف تاج خروس در معرض پرتو قرار گرفته بودند کاهش یافته بود که این احتمالاً بدلیل جمع آوری یا کاهش تولید رادیکال های آزاد می باشد (۱۲). طبق مطالعات قبلی افزایش کلسترول منجر به کم کردن سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی و کاهش فعالیت در کاتالاز (CAT) و SOD (Super oxide dismutase) و افزایش محتوای لیپید پراکسید می شود. نتایج ZOU و همکاران نشان داد که فعالیت CAT و SOD در سرم و در کبد رت های هاپر کلسترول به طور مشخصی نسبت به گروه کنترل پایین تر است (۱۹). ولی مصرف عصاره راعی در رت هایی که رژیم پرکلسترول مصرف کرده اند به طور مشخصی فعالیت CAT و SOD در کبد و سرم را افزایش می دهد (۱۹).

در این تحقیق به منظور مقایسه اثر یک داروی استاندارد با اثر عصاره ها، در یک گروه از لوستاتین با دوز ۱۰ mg/kgbw بر وزن بدن خرگوش استفاده شد. نتایج حاکی از کاهش سطح MDA، نسبت apoB/apoA، افزایش سطح apoA می باشد. استاتین ها یک گروه اصلی از داروهای کاهش دهنده LDL-C می باشند (۲۲). استاتین ها موجب کاهش آمادگی LDL برای اکسیداسیون، بوسیله مکانیسم های متفاوتی می شوند. استاتین ها موجب کاهش محتوای کلسترول از لیپوپروتئین ها

از طریق اثرات هاپوکلسترولمی و کاهش مقدار ترکیبات قابل اکسیداسیون می شوند. مهار کننده های HMG-CoA ردوکتاز بوسیله کاهش سنتز کلسترول در کبد و افزایش تولید رسپتورهای LDL باعث افزایش برداشت آن از خون می شوند. این داروها می توانند کلسترول HDL به میزان ۶-۸ درصد افزایش داده و TG را ۱۰ درصد کاهش دهند. Fluvastatin و Lovastatin به فسفولیپیدها در سطح LDL متصل می شوند و بنابراین از انتشار رادیکال های آزاد تحت فشارهای اکسیداتیو به درون هسته لیپوپروتئین جلوگیری می کنند (۲۳، ۲۴، ۲۵).

نتیجه گیری:

مصرف مخلوط عصاره تاج خروس و راعی همزمان با مصرف غذای پرکلسترول موجب کاهش سطح آپولیپروتئین B، MDA، و افزایش سطح آپولیپروتئین A می شود. اثر ترکیب عصاره هیدروالکلی تاج خروس و راعی احتمالاً با کند کردن پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان ارتباط دارد. اثر این ترکیب بر پارامترهای بیوشیمیایی مورد نظر در حد داروی لوستاتین با دوز ۱۰ mg/kgbw و در مواردی بهتر از آن می باشند با توجه به اثر موثر این عصاره در کاهش ریسک فاکتورهای بیماری قلبی - عروقی انجام تحقیق بیشتر به منظور جایگزین نمودن این عصاره به جای ترکیبات شیمیایی ضروری می باشد.

تشکر و قدردانی:

تحقیق حاضر قسمتی از طرح تحقیقاتی شماره ۸۴۱۴۱ مصوب مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان می باشد و قسمتی به صورت پایان نامه کارشناسی ارشد در دانشگاه اصفهان انجام گرفته است.

بدین وسیله از معاونت پژوهشی مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، کادر محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی و کادر محترم آزمایشگاه بافت شناسی دکتر محزونی جهت انجام آزمایشات بافت شناسی قدردانی می شود.

منابع:

1. Miettinen TA, Railo M, Lepantalo M, Gylling H. Plant sterols in serum and in atherosclerotic plaques of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun; 45(11): 1794-80.
2. Nishida M, Moriyama T, Ishii K, Takashima S, Yoshizaki K, Sugita. Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2007 Sep; 384(1-2): 99-104.
3. Hakimoğlu F, Kizil G, Kanay Z, Kizil M, Isi H. The effect of ethanol extract of *Hypericum lysimachoides* on lipid profile in hypercholesterolemic rabbits and its in vitro antioxidant activity. *Atherosclerosis.* 2007 May; 192(1): 113-22.
4. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003 Jan; 107(3): 499-511.
5. Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoAI, apoB and lipoprotein (a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44(8): 1015-21.
6. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 2004 Feb; 255(2): 188-205.
7. Ashton EL, Dalais FS, Ball MJ. Effect of meat replacement by tofu on CHD risk factors including copper induced LDL oxidation. *J Am Coll Nutr.* 2000 Nov-Dec; 19(6): 761-7.
8. Prasad K, Lee P. Suppression of oxidative stress as a mechanism of reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003 Mar; 8(1): 61-9.
9. Shaw PX, Horkko S, Tsimikas S, Chang MK, Palinski W, Silverman GJ. Human-derived anti-oxidized LDL autoantibody blocks uptake of oxidized LDL by macrophages and localizes to atherosclerotic lesions in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Aug; 21(8): 1333-9.
10. Mirheydar H. [Plant's introduction: using plants for treatment and prevention of diseases. Tehran: Frahangh Islamei Pup. 2007; p: 282-92.] Persian
11. Naghdi Bady H, Amin M, Makki Zadeh, Zeyai A. [Review on *Hypericum*. *J of Medicinal Plant.* 1384; 16: 1-14.] Persian
12. Bhatia AL, Jain M. *Amaranthus paniculatus* (Linn.) improves learning after radiation stress. *J Ethnopharmacol.* 2003 Mar; 85(1): 73-9.
13. Ghasemi Dehkordi N. [Iranian herbal pharmacopren. Tehran: Ministry of Health Pub. 2002; 360-400.] Persian
14. Eseyin O, Ebong P, Igboasoyi A, Oforah E. Hypoglycemic effect of the seed extract of *Telfairia occidentalis* in rat. *Pakistan J Biol Sci.* 2007; 10(3): 498-501.
15. Rajabian T, Fallah Hasani H, Karimi M, Zarpak B, Rasouli A. [Effect of silymarin produced from native seed and repent seed of *silybum marianum* plant on the lipids and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *J Medicinal Plant.* 2004; 4: 33-41.] Persian
16. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet.* 2001 Dec; 358(9298): 2026-33.
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart Study): case-control study. *Lancet.* 2004 Sep; 364(9438): 937-52.

18. Borradaile NM, de Dreu LE, Barrett PH, Huff MW. Inhibition of hepatocyte apoB secretion by naringenin: enhanced rapid intracellular degradation independent of reduced microsomal cholesteryl esters. *J Lipid Res.* 2002 Sep; 43(9): 1544-54.
19. Zou Y, Lu Y, Wei D. Hypocholesterolemic effects of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. in rats fed a cholesterol-rich diet. *J Agric Food Chem.* 2005 Apr; 53(7): 2462-6.
20. Wang Q, Han P, Zhang M, Xia M, Zhu H, Ma J, et al. Supplementation of black rice pigment fraction improves antioxidant and anti-inflammatory status in patients with coronary heart disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16(Suppl 1): 295-301.
21. Tsuda T, Horio F, Uchida K, Aoki H, Osawa T. Dietary cyaniding 3O-beta-D-glucoside-rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. *J Nutr.* 2003; 133: 2125-30.
22. Ridker PM. Are statins anti-inflammatory? Issues in the design and conduct of the pravastatin inflammation C-reactive protein evaluation. *Curr Cardiol Rep.* 2000 Jul; 2(4): 269-73.
23. Ness GC, Holland RC. Degradation of HMG-CoA reductase in rat liver is cholesterol and ubiquitin independent. *FEBS Lett.* 2005 Jun; 579(14): 3126-30.
24. Tringali G, Vairano M, Dello Russo C, Preziosi P, Navarra P. Lovastatin and mevastatin reduce basal and cytokine-stimulated production of prostaglandins from rat microglial cells in vitro: evidence for a mechanism unrelated to the inhibition of hydroxy-methyl-glutaryl CoA reductase. *Neurosci Lett.* 2004 Jan; 354(2): 107-10.
25. Wei H, Fang L, Song J, Chatterjee S. Statin-inhibited endothelial permeability could be associated with its effect on PECAM-1 in endothelial cells. *FEBS Lett.* 2005 Feb; 579(5): 1272-8.