



## بررسی اثر عصاره ریشه گیاه زرشک (*Berberis Vulgaris*) بر

### غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی در موش صحرایی

#### هیپرکلسترولمی شده

علی زارعی<sup>۱</sup>، سهیلا طاهری<sup>۲</sup>، سعید چنگیزی آشتیانی<sup>۳\*</sup>، اعظم رضایی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد آباءه، دانشگاه آزاد اسلامی، آباءه، ایران

<sup>۲</sup> مرکز مطالعات و توسعه آموزش علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، ایران

<sup>۳</sup> گروه فیزیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، ایران

<sup>۴</sup> گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ایران

(دریافت مقاله: ۹۲/۴/۲۸ - پذیرش مقاله: ۹۲/۹/۱۰)

#### چکیده

**زمینه:** غده تیروئید یکی از بزرگ‌ترین غدد بدن است که ترشح کننده‌ی هورمون‌های تیروکسین (T<sub>4</sub>) و تری‌یدوتیرونین (T<sub>3</sub>) می‌باشد. این دو هورمون اثر عمیقی بر متابولیسم دارند، بنابراین کار بر روی تیروئید از جایگاه بالایی برخوردار است. هدف از این مطالعه بررسی اثر عصاره ریشه‌ی گیاه زرشک بر میزان هورمون‌های تیروئیدی در موش‌های دریافت کننده رژیم غذایی پر کلسترول است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۴۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار نر در ۵ گروه (n=۸) انتخاب شدند، گروه کنترل بکر با رژیم غذایی عادی، گروه کنترل دریافت کننده غذای پر کلسترول با رژیم غذای چرب روزانه ۰/۲ میلی‌لیتر (نرمال سالین) و گروه‌های تجربی موش‌های دریافت کننده رژیم غذایی پر کلسترول که به ترتیب دریافت کننده عصاره هیدروالکلی ریشه گیاه زرشک با دوز حداکثری ۳۰۰، متوسط ۱۵۰ و حداقل میلی‌گرم/کیلوگرم ۷۵ (درون صفافی) می‌باشند. بعد از پایان این دوره (۲۱ روزه)، جهت بررسی هورمون‌های تیروئیدی خونگیری انجام شد و اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج آزمون‌های آماری در گروه‌های دریافت کننده عصاره نشان دهنده میزان افزایش هورمون‌های تیروئیدی (T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub>) می‌باشد. (TSH) در گروه‌های دریافت کننده عصاره تغییرات معنی‌داری را نشان نداد (P<۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** افزایش سطوح T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> و عدم تأثیر آن‌ها بر میزان TSH در گروه‌های تجربی دریافت کننده عصاره، نشانگر هیپرتیروکسیمی یوتیروئیدی است.

**واژگان کلیدی:** هورمون‌های تیروئیدی، زرشک، کلسترول، موش صحرایی

\* اراک، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

**مقدمه**

غده تیروئید یکی از بزرگ‌ترین غدد بدن است و دو هورمون مهم تیروکسین ( $T_4$ )<sup>۱</sup> و تری‌یدوتیرونین ( $T_3$ )<sup>۲</sup> را ترشح می‌کند، این دو هورمون اثر عمیقی در افزایش میزان متابولیسم بدن دارند. فقدان کامل ترشح تیروئید معمولاً سبب کاهش میزان متابولیسم پایه به میزان ۴۰ تا ۵۰ درصد کمتر از معمول می‌شود و ترشح و زیادی آن هم می‌تواند متابولیسم پایه را ۶۰ تا ۱۰۰ درصد بالاتر از حد طبیعی ببرد. ترشح تیروئید عمدتاً تحت کنترل هورمون محرک تیروئید ( $TSH$ )<sup>۳</sup> است که از غده هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود (۱ و ۲).

استفاده از گیاهان دارویی دیدگاهی است که امروزه در درمان و حفظ سلامتی تأکید بسیاری بر آن است و در طی سالیان متمادی داروهای طبیعی به‌خصوص گیاهان دارویی اساس و حتی در برخی موارد تنها وسیله درمان محسوب می‌شدند (۳ و ۴). اما یکی از مشکلات بزرگی که طب جدید با وجود امتیازهای ظاهری نسبت به طب سنتی با خود به ارمغان آورده مصرف روزافزون داروهای شیمیایی است که متأسفانه روز به روز شکل حادثری به خود می‌گیرد. امروزه نیز باید متناسب با پیشرفت علم و تکنولوژی از گیاهان دارویی بهره‌گرفت (۵ و ۶).

زرشک گیاهی است خاردار، با نام علمی *Berberis Vulgaris* و از خانواده *Berberidaceae* می‌باشد، این گیاه در مناطق مختلف جهان وجود دارد.

تاریخ استفاده این گیاه در طب چینی و سنتی به حدود ۳۰۰۰ سال قبل برمی‌گردد (۷). این گیاه به دلیل داشتن ترکیبات آلکالوئیدی (بربرین) تأثیر زیادی در درمان انواع بیماری‌ها داشته که مهم‌ترین آن شامل

لشمانیوزیس، جلوگیری از رشد باکتری‌ها، کاهش انقباض عضلات صاف، کاهش التهاب، جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها، تحریک ترشح صفرا، کاهش فشار خون و غیره. می‌باشد (۷-۱۰). به‌دنبال تجزیه آزمایشگاهی، برخی از آلکالوئیدهای این گیاه شناسایی شدند که شامل بربرین، ژاتروریزین، اکسی‌اکانتین، برتامین و غیره. است (۷، ۱۱ و ۱۲).

تحقیقات اخیر اثرات ضد درد، ضد التهاب و ضدسرطانی ریشه این گیاه را نشان داده است. مطالعات نشان می‌دهد که آلکالوئیدهای گیاه زرشک قادرند ایمنی به‌واسطه سلول‌های T را افزایش دهند (۱۳ و ۱۴). علاوه بر این‌ها فوکودا (*Fukuda*) و همکاران نشان دادند که عصاره گیاه زرشک در مهار پروتئین فعال‌کننده ۱ (*Activating protein 1*) سلول‌های هیپوتومای انسانی مؤثر می‌باشد (۱۵).

مطالعات زیادی در مورد گیاه زرشک بر قسمت‌های مختلف بدن انجام شده است اما مطالعات آزمایشگاهی بر روی ریشه این گیاه محدود است در حالی‌که پوست و ریشه این گیاه نسبت به بخش‌های هوایی، مواد موثره بیشتری (آلکالوئیدها) دارند (۱۶ و ۱۷). بنابراین در پژوهش حاضر نیز مقایسه اثر عصاره ریشه‌ی گیاه زرشک بر میزان هورمون‌های تیروئیدی موش‌های دریافت‌کننده رژیم غذایی پرکلسترول، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

**مواد و روش‌ها****عصاره‌گیری**

برای تهیه عصاره الکلی ریشه گیاه زرشک (شکل ۱) از روش‌های استاندارد عصاره‌گیری استفاده گردید. پس از تهیه ریشه گیاه زرشک از باغات اطراف شهرستان آباد و تمیز نمودن آن، ریشه را به‌صورت

<sup>1</sup> Thyroxine<sup>2</sup> Triiodothyronine<sup>3</sup> Thyroid Stimulating Hormone

بودند که در ابتدا به‌طور تصادفی به ۵ گروه هشت تایی به‌صورت زیر تقسیم‌بندی شدند:

**گروه کنترل بکر:** در طی مدت آزمایش هیچ‌گونه حلال یا دارویی دریافت نکردند و تحت تیمار رژیم غذایی عادی بودند.

**گروه کنترل دریافت کننده غذای پر کلسترول:** روزانه ۰/۲ میلی‌لیتر حلال دارو (نرمال سالین) را دریافت می‌کردند و تحت تیمار رژیم غذایی چرب بودند (به‌مدت ۲۱ روز).

**گروه تجربی ۱:** رت‌های دریافت کننده رژیم غذایی پرکلسترول و عصاره الکلی ریشه گیاه زرشک روزانه به میزان میلی‌گرم/کیلوگرم ۷۵ (دوز حداقل) به‌مدت ۲۱ روز (درون صفاقی) (۱۸).

**گروه تجربی ۲:** رت‌های دریافت کننده رژیم غذایی پر کلسترول و عصاره الکلی ریشه گیاه زرشک روزانه به میزان میلی‌گرم/کیلوگرم ۱۵۰ (دوز متوسط) به‌مدت ۲۱ روز (درون صفاقی) (۱۸).

**گروه تجربی ۳:** رت‌های دریافت کننده رژیم غذایی پر کلسترول و عصاره الکلی ریشه گیاه زرشک روزانه به میزان میلی‌گرم/کیلوگرم ۳۰۰ (دوز حداکثر) به‌مدت ۲۱ روز (درون صفاقی) (۱۸).

#### روش تهیه غذای پر کلسترول ۲ درصد:

برای تهیه غذای پر کلسترول ۲ درصد، ۲۰ گرم پودر کلسترول خالص مرک (Fluke Chemika) را با یک میلی‌لیتر روغن زیتون گرم شده حل نموده و با یک کیلوگرم غذای رت به خوبی مخلوط کردیم. برای جلوگیری از خراب شدن غذای حیوانات سعی شد غذای آنان فقط برای دو روز و در یخچال با دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود (۱۸).

پودر در آورده و آن را در ظروف شیشه‌ای در بسته ریخته و به آن الکل طبی ۹۶ درصد اضافه گردید و به مخلوط حدود ۷۲ ساعت فرصت داده شد تا خوب خیس بخورد. بعد از این مدت مخلوط را پس از صاف کردن سانتریفیوژ نموده و آن را در حمام آب گرم قرار داده تا الکل آن کاملاً تبخیر شود. پس از تبخیر الکل هنوز عصاره به‌علت وجود آب حالت سیالیت داشته و برای تبخیر کامل آب عصاره آن را ابتدا در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد فور گذاشته و سپس در مجاورت کلرید کلسیم قرار داده شد. عصاره مذکور زرد رنگ و بسیار تلخ بود که احتمالاً به علت حضور آلكالوئیدها می‌باشد. وزن عصاره به‌دست آمده نسبت به میوه خشک ۱۲ درصد اندازه‌گیری می‌شد. مطالعه حاضر از نوع تجربی بوده و کلیه حیوانات مورد مطالعه از محل تکثیر و پرورش مؤسسه رازی استان فارس تهیه و در شرایط استاندارد دما و نور نگهداری شدند (۱۸).



شکل (۱): ریشه گیاه زرشک

مطالعه حاضر، یک مطالعه تجربی است که بر اساس رعایت کلیه کدهای اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی تدوین شده توسط وزارت بهداشت درمان، آموزش پزشکی به انجام رسید. قبل از انجام تحقیقات حیوانات را توزین نموده تا همگی آن‌ها در یک محدوده وزنی خاصی باشند. میانگین وزن رت‌های نر مورد استفاده در این تحقیق  $17.0 \pm 5$  گرم بود. تعداد کل رت‌ها ۴۰ سر

تمام گروه‌های تجربی در طی دوره آزمایش تحت تیمار رژیم غذایی چرب بودند. دوره آزمایش ۲۱ روز بود و در این دوره هر روز رأس ساعت ۹ تزریقات انجام گرفت، نحوه تزریق به صورت داخل صفاقی و به وسیله سرنگ انسولینی انجام شد.

بعد از پایان این دوره به وسیله بیهوشی خفیف با اتر به منظور ارزیابی میزان غلظت فاکتورهای بیوشیمیایی سرم خون‌گیری از قلب به عمل آمد و بعد از سانتریفیوژ خون به میزان ۳۰۰۰ دور در دقیقه، سرم‌ها را جدا و جهت اندازه‌گیری فاکتورهای مورد نظر به آزمایشگاه انتقال داده شد.

برای سنجش میزان هورمون‌های تیروئیدی از روش رادیوایمونواسی (RIA) با استفاده از دستگاه با مشخصات (10227 Prague10 Czech, ImmunoTech) و کیت رادیوایمونواسی (پارس آزمون) انجام گرفت (۱ و ۱۹). برای بررسی ضربت تغییرات درون آزمون و برون آزمون  $T_3$  و  $T_4$  تام از کنترل Dlaplus LOT:MC1A5 استفاده گردید (۱۹). میانگین‌های به دست آمده (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) از اندازه‌گیری میزان غلظت هورمون‌های تیروئیدی در گروه‌های مختلف از طریق آزمون آماری one way ANOVAs و تست Tukey مورد تجزیه تحلیل آماری قرار گرفت. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری نسخه ۱۱/۵ و با در نظر گرفتن  $P < 0.05$ ، انجام پذیرفتند.

## یافته‌ها

مقایسه نتایج آماری (جدول ۱) نشان می‌دهد که؛ در مورد  $T_3$ ، میزان تغییرات آن در گروه کنترل دریافت‌کننده غذای پرکلسترویل نسبت به گروه کنترل بکر دارای کاهش معنی‌داری است، همچنین میزان  $T_3$

تنها در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده دوز حداکثر عصاره ریشه زرشک نسبت به گروه کنترل دریافت‌کننده غذای پر کلسترویل افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان تغییرات  $T_3$  در بین هیچ‌کدام از گروه‌های تجربی با یکدیگر معنی‌دار نمی‌باشد ( $P=0.001$ ).

در مورد  $T_4$ ، میزان تغییرات آن در گروه کنترل دریافت‌کننده غذای پرکلسترویل نسبت به گروه کنترل بکر معنی‌دار نمی‌باشد. میزان تغییرات در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده دوز حداکثر عصاره ریشه زرشک نسبت به گروه کنترل دریافت‌کننده غذای پر کلسترویل افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد در حالی که در گروه‌های دریافت‌کننده دوز متوسط و حداقل عصاره نسبت به گروه کنترل دریافت‌کننده غذای پرکلسترویل، این تغییرات معنی‌دار نمی‌باشد. میزان تغییرات  $T_4$  در بین گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای حداکثر عصاره با دوز حداقل معنی‌دار می‌باشد ( $p=0.000$ ).

در مورد TSH، میزان تغییرات آن در گروه کنترل دریافت‌کننده غذای پر کلسترویل نسبت به گروه کنترل بکر و همچنین میزان آن در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره ریشه گیاه زرشک نسبت به گروه کنترل دریافت‌کننده غذای پر کلسترویل، معنی‌دار نمی‌باشد. تنها میزان تغییرات TSH در گروه تجربی دریافت‌کننده دوز حداکثر نسبت به دوز متوسط کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $p=0.00$ ).

## بحث

به طور کلی نتایج حاصل از آزمون‌های آماری نشان می‌دهد که عصاره ریشه گیاه زرشک در دوز حداکثر موجب افزایش هورمون‌های تیروئیدی می‌گردند. ولی

<sup>4</sup>.Radioimmunoassay

آلبومین باشد که این اثر احتمالاً توسط ترکیبات آلکالوئیدی موجود در این گیاه و با تأثیر بر روی کبد اعمال شده است (۵، ۲۲ و ۲۳). با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه (جدول ۱) که اثر عصاره ریشه گیاه زرشک بر محور هیپوفیز- تیروئید مورد ارزیابی قرار گرفته است، پیشنهاد می‌شود بررسی‌های بیشتری بر روی این موضوع انجام پذیرد.

آشتیانی و همکاران، در مطالعه‌ای بر روی گیاهان خانواده سولاناسه که حاوی ترکیبات آلکالوئیدی زیاد می‌باشد، نشان دادند که ترکیبات آلکالوئیدی باعث آسیب سلول‌های کبدی و در نهایت افزایش میزان پروتئین‌های پلازما از جمله آلبومین می‌گردند (۱) و (۶). گیاه زرشک مشابه گیاهان خانواده سولاناسه، حاوی مقادیر زیادی مواد آلکالوئیدی از جمله بربرین ژاتروریزین، اکسی اکانتین، برامین می‌باشد (۲۴) و (۲۵). فراوان‌ترین آلکالوئید موجود در گیاه زرشک بربرین است. بربرین در واقع از متابولیت‌های ثانویه است و خاصیت ضدتکثیر یاخته‌های سرطانی (Antineoplastic) و سمیت سلولی (Cytotoxic) دارد. آلکالوئیدها به راحتی از غشاء سلول عبور می‌کنند و قابلیت واکنش با برخی از اجزای درون سلولی نظیر پروتئین توپولین در سیتوپلاسم سلول‌ها را دارند و بدین ترتیب باعث از بین رفتن اسکلت سلولی، آزادسازی انواع رادیکال‌های آزاد فعال کننده اکسیژن (ROS) و در نهایت تغییرات زیان آور در ساختار سلولی می‌شوند و همین عامل باعث فعالیت زیاد گلبول‌های سفید (خواص ضد التهابی) می‌شود، این در حالی است که برخی از مطالعات حکایت از اثر آنتی‌اکسیدانی آن‌ها را نیز دارند (۵).

تغییرات هورمون TSH در گروه‌های تجربی دریافت کننده عصاره معنی‌دار نمی‌باشد.

یکی از عوامل کلیدی کنترل سنتز و ترشح هورمون‌های تیروئیدی به وسیله اثر تنظیمی محور هورمون هیپوتالاموس- هیپوفیز اعمال می‌گردد. هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH)<sup>۵</sup> که از هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس آزاد می‌گردند بر روی هیپوفیز قدامی اثر گذاشته و باعث ترشح هورمون TSH می‌گردند. هورمون‌های T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> نیز تحت تأثیر TSH ترشح می‌گردند. افزایش میزان T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> از طریق فیدبک منفی، ترشح TSH و TRH را مهار می‌کند (۱). رابطه بین میزان چربی‌های سرم و هورمون‌های تیروئیدی رابطه معکوس و معنی‌داری است (۲۰).

لیپوپروتئین‌ها (HDL<sup>۶</sup>، LDL<sup>۷</sup>، VLDL<sup>۸</sup>) ترکیباتی از لیپیدها و پروتئین‌ها هستند که برای انتقال کلسترول، تری‌گلیسریدها و ویتامین‌های محلول در چربی ضروری می‌باشند. در هیپوتیروئیدی سطح LDL پلازما افزایش می‌یابد که ناشی از کاهش اولیه در عملکرد گیرنده کبدی LDL و تأخیر در پاکسازی LDL است. برعکس سطح پلاسمایی LDL اغلب در بیماران هیپرتیروئید کاهش می‌یابد. در موارد هیپوتیروئیدی درمان جایگزین هورمون‌های تیروئیدی، معمولاً هیپرکلسترولمی را نیز بهبود می‌بخشد (۲۱).

در گروه‌های تجربی دریافت کننده عصاره ریشه گیاه زرشک با وجود افزایش میزان هورمون‌های تیروئیدی، میزان TSH ثابت باقی ماند که این نشانه هیپرتیروکسینمی یوتیروئیدی می‌باشد. این تغییرات می‌تواند ناشی از افزایش پروتئین‌های پلازما از جمله

<sup>۵</sup> Thyrotropin-releasing hormone

<sup>۶</sup> Very-low-density lipoprotein

<sup>۷</sup> High-density lipoprotein

<sup>۸</sup> Low-density lipoprotein

<sup>۹</sup> Reactive oxygen species

جدول ۱) بررسی اثر عصاره ریشه‌ی گیاه زرشک بر میزان هورمون‌های تیروئیدی

| گروه‌ها<br>پارامترها                           | کنترل دریافت |                          | حداقل زرشک                   | متوسط زرشک                    | حداکثر زرشک                   |
|--|--------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|  | کنترل بکر    | کننده غذای پر<br>کلسترول | (میلی‌گرم/کیلوگرم<br>۷۵ وزن) | (میلی‌گرم/کیلوگرم<br>وزن ۱۵۰) | (میلی‌گرم/کیلوگرم<br>۳۰۰ وزن) |
| تری‌یدوتیرونین (پیکوگرم/دسی‌لیتر)              | ۱/۷۹±۰/۱۹    | *۱/۱۱±۰/۰۸               | ۱/۷۵±۰/۱۴                    | ۱/۴۰±۰/۱۶                     | †۱/۹۴±۰/۲۱                    |
| تیروکسین (نانوگرم/دسی‌لیتر)                    | ۴/۱۸±۰/۱۵    | ۴/۳۲±۰/۳۱                | ۳/۷۷±۰/۲۱                    | ۴/۶۵±۰/۲۳                     | ‡۵/۶۲±۰/۲۵                    |
| هورمون محرک تیروتروپین<br>(میکروواحد/دسی‌لیتر) | ۵/۹۱±۰/۱۴    | ۵/۶۵±۰/۲۱                | ۵/۶۰±۰/۱۵                    | ۵/۸۰±۰/۲۸                     | β۴/۹۰±۰/۱۷                    |
| کلسترول (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)                    | ۸۵±۱         | *۹۷/۳±۳                  | ۸۶±۵/۴                       | ۸۶±۴                          | †۷۶/۱±۵/۱                     |

علامت †: مقایسه با گروه کنترل بکر (سطح معنی‌دار) علامت \*: مقایسه با گروه کنترل (سطح معنی‌دار) علامت ‡: مقایسه دوزهای حداکثر عصاره با دوز حداقل علامت β: مقایسه دوز حداکثر عصاره با دوز متوسط

آلکالوئیدها با کم کردن آندروژن‌ها منجر به آتروفی سلول‌های اپی‌تلیال شده و از تأثیر آندروژن بر روی بافت جلوگیری می‌نماید و بدین ترتیب موجب درمان سرطان می‌شوند (۵ و ۶). مصرف بالای بربرین می‌تواند باعث فلج تنفسی و حتی مرگ شود (۱۲).

افزایش پروتئین‌های پلازما باعث افزایش هورمون‌های تیروئیدی پلازما می‌گردد زیرا این هورمون‌ها توسط پروتئین‌های پلازما از جمله آلبومین در خون حمل می‌شوند (۱).

بنابراین با توجه به حضور آلکالوئیدهای فراوان در گیاه زرشک به‌خصوص ریشه آن، خواص ضد التهابی، ضد توموری و خواص سیتوتوکسیک و افزایش میزان هورمون‌های تیروئیدی از این گیاه قابل انتظار می‌باشد که این تغییرات احتمالاً به دنبال افزایش میزان پروتئین‌های پلازما اتفاق می‌افتد و باعث ایجاد هیپوتیروکسینمی یوتیروئیدی می‌شود که میزان TSH بدون تغییر باقی می‌ماند، با توجه به اینکه اثر هورمون تیروئید فعال کردن رونویسی از تعداد زیادی از ژن‌های هسته است. بنابراین تعداد زیادی از آنزیم‌ها، پروتئین‌های ساختمانی، پروتئین‌های ناقل و سایر موارد در تقریباً تمام سلول‌های بدن افزایش می‌یابد.

نتیجه نهایی تمام اینها، افزایش عمومی فعالیت عملی در سرتاسر بدن است (۲، ۲۶ و ۲۷). بر این اساس عصاره گیاه زرشک احتمالاً از طریق افزایش هورمون‌های تیروئیدی می‌تواند باعث افزایش پروتئین‌ها در تمام سلول‌های بدن شود.

امینی و همکاران (۱۳۷۹) نشان دادند که سطح لیپیدهای خون به‌طور معکوس با سطح هورمون‌های تیروئید مرتبط است و با افزایش هورمون‌ها، از سطح لیپیدها کاسته می‌شود. حتی در بیماران با کم‌کاری تیروئید، سطح کلسترول LDL افزایش می‌یابد در صورتی که در پرکاری تیروئید، با کاهش کلسترول LDL همراه است (۲۸ و ۲۹). مطالعات نشان می‌دهند که میزان چربی خون از جمله کلسترول و تری‌گلیسرید (TG<sup>۱</sup>) در گروه‌هایی که تحت تیمار با غذای چرب می‌باشند، افزایش می‌یابد و همچنین بین میزان چربی و لپتین ارتباط مستقیم وجود دارد، در حالی که ارتباط بین T<sub>3</sub> و لپتین، ارتباط معکوس و معنی‌داری است. ولی میزان لیپیدهای خون با TSH ارتباط مستقیمی ندارد، این مطالعه در واقع بیان‌کننده ارتباط بین میزان چربی، لپتین و هورمون‌های تیروئیدی است (۲۰). مطالعات بر روی

<sup>10</sup> Triglyceride

گیاه زرشک نشان می‌دهند که بربرین موجود در گیاه باعث کاهش سطح کلسترول و TG می‌شود (۲۴). با توجه به مطالعات انجام شده کاهش میزان هورمون‌های تیروئیدی و عدم تغییرات میزان TSH در گروه شاهد که تنها غذای چرب را دریافت نمودند و افزایش میزان هورمون‌های تیروئیدی در گروه‌های دریافت کننده عصاره ریشه گیاه زرشک منطقی به نظر می‌رسد. آلکالوئیدها از جمله داروهایی می‌باشند که در شیمی درمانی به‌عنوان ضدسرطان استفاده می‌شوند و باعث مسمومیت کبدی می‌شوند در واقع این داروها با اتصال به دوک تقسیم، تقسیم سلول را مهار می‌کنند و مانع از دپلمیرزاسیون اسکلت سلولی می‌گردند. بنابراین احتمال می‌رود که از یک طرف با توقف تقسیمات سلولی و از طرف دیگر با تخریب دوک سلولی باعث نکروز کبدی و افزایش پروتئین‌های پلازما گردند (۵). کمبود اکسیژن هپاتوسیت‌ها منجر به نکروز سلول‌های کبدی و به دنبال آن افزایش میزان پروتئین‌های پلازما می‌گردد (۵).

همان‌طور که قبلاً ذکر شد مقادیر زیاد آلکالوئید در این گیاه (بربرین) می‌تواند باعث فلج تنفسی و مرگ شود (۱۲، ۳۰ و ۳۱). مطالعات نشان می‌دهند که عصاره گیاه زرشک دارای خاصیت آنتی‌هیستامینی و آنتی‌کولینرژیکی است (۱۲) و باعث مهار استیل‌کولین استراز می‌شود (۳۲). داروهایی که استیل‌کولین را افزایش می‌دهند بنوبه خود گیرنده‌های کولینرژیکی را برای افزایش پاسخ‌دهی تحریک می‌کنند و اثرات تحریکی پاراسمپاتیک باعث تحریک ترشح فراوان غدد از جمله تیروئید می‌شود (۵).

TRH در هیپوتالاموس توسط هسته‌های پاراونتریکولار ترشح می‌شود و باعث تحریک ترشح

TSH از هیپوفیز قدامی می‌گردد. NPY<sup>11</sup> (نوروپتید Y) در تحریک این هسته‌ها نقش دارد و مهار آن توسط لپتین، باعث کاهش میزان هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد. مطالعات در مورد گیاه زرشک نشان می‌دهند که، عصاره این گیاه موجب کاهش لیپیدهای سرم می‌گردد، لیپیدهای سرم با لپتین رابطه مستقیم (۲۰ و ۳۳) و با هورمون‌های تیروئیدی رابطه عکس دارند. همان‌طور که در این پژوهش نیز مشاهده شد با تجویز عصاره، میزان هورمون‌های تیروئیدی افزایش یافت ولی میزان TSH کاهش پیدا نکرد، که علت عدم کاهش TSH، احتمالاً به خاطر تحریک هسته‌های پاراونتریکولار توسط NPY می‌باشد زیرا همان‌طور که اشاره شد عصاره این گیاه باعث کاهش سطح لیپیدها و لپتین می‌گردد. افزایش دوپامین موجب مهار هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموسی و کاهش میزان TRH و به دنبال آن کاهش TSH می‌شود (۱).

نتایج حاصل از تحقیقات نشان می‌دهند که، مصرف عصاره گیاه زرشک موجب مهار آنزیم تیروزین دکربوکسیلاز و تیروزین هیدروکسیلاز شده که منجر به کاهش ترکیبات دوپامین در سلول‌ها می‌شود (۱۲). این مکانیسم می‌تواند به عدم کاهش TSH تحت اثر فیدبک منفی هورمون‌های تیروئیدی کمک نماید.

### نتیجه‌گیری

افزایش سطوح T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> و عدم تأثیر آن‌ها بر روی TSH در گروه‌های تجربی دریافت کننده عصاره ریشه‌ی زرشک، نشانگر هیپرتیروکسینمی یوتیروئیدی است که در حالت فوق‌الذکر سطح هورمون‌های تیروئیدی افزایش یافته در حالی که TSH ثابت باقی می‌ماند. تغییرات فوق می‌تواند ناشی از افزایش

<sup>11</sup> Neuropeptide Y

## سپاس و قدردانی

بدین‌وسیله از تلاش‌ها و زحمات معاونت محترم تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک، جهاد دانشگاهی آبادیه و سرکار خانم نسرین فرخی که ما را در تصویب و اجرای طرح تحقیقاتی شماره ۱۲-۱۲۳-۹۰ یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

پروتئین‌های پلاسما از جمله آلبومین، کاهش میزان چربی‌ها و لپتین و همچنین افزایش نوروپپتید Y و تحریک هسته‌های پاراونتریکولارهپیوتالاموس باشد که احتمالاً ترکیبات آلكالوئیدی موجود در این گیاه باعث بروز این تغییرات است. لذا به‌نظر نمی‌رسد مصرف عصاره، در دوزهای فوق‌الذکر باعث بروز تغییرات پاتولوژیک در محور هیپوفیزی- تیروئیدی گردد.

## References:

1. Shekar-Foroosh S, Ashtiyani SC, Akbarpour B, et al. The Effect of physalis alkekengi alcoholic extract on concentration of thyroid hormones in rats. *Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS)* 2012; 13: 1-7.
2. Guyton A, Hall J, editors. *Textbook of Medical Physiology*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders: 2012.
3. May BH, Xue CC, Yang AW, et al. Herbal medicine for dementia: A systematic review. *Phytotherapy Res* 2009; 23 :447-59.
4. Zarei A, Ashtiyani SC, Rasekh F, et al. The effect of physalis alkekengi extracts on lipids concentrations in rats. *AMUJ* 2011; 14: 48-55.
5. Shariati M, Zarei A. The study of Physalis alkekengi extract on liver function [dissertation]. Kazeran: Azad uni Kazeran., 2006.
6. Ashtiyani SC, Zarei A, Jabary A, et al. The study of the effects of Physalis Alkekengi alcoholic extract on certain plasma biochemical factors in rats. *AUMJ* 2011; 14: 18-25.
7. Meliani N, Dib Mel A, Allali H, et al. Hypoglycaemic effect of Berberis vulgaris L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed* 2011; 1: 468-71.
8. Chen M, Christensen SB, Theander TG, et al. Antileishmanial activity of licochalcone A in mice infected with *Leishmania major* and in hamsters infected with *Leishmania donovani*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1339-44.
9. El-On J, Jacobs GP, Witztum E, et al. Development of topical treatment for cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* in experimental animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 745-51.
10. Fata A, Rakhshandeh H, Berenji F, et al. Treatment of cutaneous Leishmaniasis in murine model by alcoholic extract of *Berberis vulgaris*. *IJP* 2006; 1: 39-42.
11. Fournet A, Barrios AA, Munoz V, et al. 2-substituted quinoline alkaloids as potential antileishmanial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 859-63.
12. Cui G, Quin X, Zhang Y, et al. Berberis differentially modulates the activities of ERK, P3 & MAPK, and JNK to suppress TH1 and TH1 cell differentiation in type 1 diabetic mice. *J Biol Chem* 2009; 2: 2842-9.
13. Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytother Res* 2008; 22: 999-1012.
14. Pizzorno JE, Murray MT, editors. *Textbook of natural medicine*. 3rd ed. St. Louis(MO): Elsevier; 2006: p. 1014-6.
15. Fukuda K, Hibiya Y, Mutoh M, et al. Inhibition of activator protein 1 activity by Berberine in human hepatoma cells. *Planta Med* 1999; 65: 381-3.
16. Montalleb G, Hanachi P, Kua SH, et al. Evaluation of phenolic content and total antioxidant activity in *Berberis vulgaris* fruit extract. *J Biol Sci* 2005; 5: 618-53.
17. Cordell GA, Southon IW, Buckingham J, editors. *Dictionary of alkaloids*. London: Chapman & Hall; 1989: p. 243-8.
18. Taheri S, Zarei A, Changizi Ashtiyani S, et al. Evaluation of the effects of hydroalcoholic extract of *Berberis vulgaris* root on the activity of liver enzymes in male hypercholesterolemic rats. *Avicenna J Phytomed* 2012; 3: 153-61.
19. Saeb M, Nazifi S, Sabet M, et al. Effect of dietary wild pistachio oil on serum thyroid hormones, lipids and leptin concentration in experimental hyperthyroidism in male rat. *J Gorgan Univ Med Sci* 2010; 11: 8-15.
20. Pourjafar M, Mohebbi A, Nazifi S, et al.

- Invitro Study of Effect of High-Fat Diet on Serum Leptin and Thyroid Hormone Levels in Mice. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2010; 18: 428-35.
21. Longo D, Fauci A, Kasper D, et al, editors. *Harrison's principle of internal medicine*. 18<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies: 2012; p. 3145-55
22. Vessal M, Mostafavi-pour Z, Kooshesh F. Age and Sex dependence of the effects of an aqueous extract of *Physalis alkekengi* fruits on rat hepatic glucose 6-phosphate dehydrogenase activity. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1995; 111: 675-80.
23. Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, et al. Evaluation of The analgesic effect of alkaloid extract of *peganum harmala L.*: Possible mechanisms involved. *J Ethnopharmacol* 2008; 115: 449-54.
24. Farhadi A, Gavadifar K. Effects of *Berberis Vulgaris* fruit extract on blood cholesterol and triglyceride in hyperlipidemic patients. *J Semnan Univ Med Sci* 2008; 9: 211-6.
25. Fatehi-Hassanabad Z, Jafarzadeh M, Tarhini A, et al. The antihypertensive and vasodilator effects of aqueous extract from *Berberis vulgaris* fruit on hypertensive rats. *Phytother Res* 2005; 19: 222-5.
26. Motaleb G, Hanachi P, Fauziah O, et al. Effect of *Berberis vulgaris* fruit extract on alpha-fetoprotein gene expression and chemical carcinogen metabolizing enzymes activities in hepatocarcinogenesis rats. *IJCP* 2008; 1: 33-44.
27. Schlede E, Genschow E, Spiehn H, et al. Oral acute toxic class method: A successful alternative to the oral LD50 test. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 42: 15-23.
28. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J* 2011; 5: 76-84.
29. El-Sayed MI. Effects of *Portulaca oleracea L.* seeds in treatment of type-2 diabetes mellitus patients as adjunctive and alternative therapy. *J Ethnopharmacol* 2011; 137: 643-56.
30. Munzel T, Keaney JF Jr. Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? *Circulation* 2001; 104: 1571-4.
31. Sica DA. Combination angiotensin-convertingenzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy: its role in clinical practice. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 414-20.
32. Wang F, Zhao G, Cheng L, et al. Effects of berberine on potassium currents in acutely isolated CA1 pyramidal neurons of rat hippocampus. *Brain Res* 2004; 999: 91-7.
33. Abdul-Razzaq F, Alam-Khan R, Feroz Z, et al. Effect of *Berberis aristata* on lipid profile and coagulation parameters. *AJPP* 2011; 5: 943-7.

*Original Article*

# The study of the effect of the extract *Berberis Vulgaris* root on serum levels of thyroid hormones in hypercholesterolemia rats

A. Zarei<sup>1</sup>, S. Taheri<sup>2</sup>, S. Changizi Ashtiyani<sup>3\*</sup>, A. Rezaei<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Young Researchers and Elite Club, Abadeh Branch, Islamic Azad University, Abadeh, Iran

<sup>2</sup> Education Development Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

<sup>3</sup> Department of Physiology, Paramedical Faculty, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

<sup>4</sup> Department of Biology, Basic Science Faculty, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran

(Received 19 Jul, 2013      Accepted 1 Dec, 2013)

## *Abstract*

**Background:** The thyroid gland secretes the hormone thyroxin (T<sub>4</sub>) and triiodothyronine (T<sub>3</sub>). They have a profound effect on the metabolism of hormones. The aim of this study was to survey the effect of the extract of plant root barberry on the amount of thyroid hormone in rat having hypercholesterolemia.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 40 Wistar rats were divided into 5 groups (n=8). Control group with normal diet, fat diet group and other groups, the experimental group received the same diet plus fat hydroalcoholic root extract of barberry maximum dose (300), The mean dose of (150), and a minimum dose of (75 mg/kgw) intraperitoneally injection were divided. After the end of this period (21 days), blood sampling and measurement of sample information were analyzed by using the t and Tukey test, and using of SPSS software version 11.5.

**Results:** The results of statistical tests in the receiving groups extract reflects an increased amount of thyroid hormones T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> (P<0.05). The level of TSH in groups receiving the extract did not show significant changes

**Conclusion:** Increases in T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> levels with no changes in TSH concentration indicate euthyroid hyperthyroxinemia probably.

**Key words:** Thyroid Hormones, *Berberis Vulgaris*, cholesterol, Rat

\*Address for correspondence: Department of Physiology, Paramedical Faculty, Arak University of Medical Sciences, Arak, IRAN, E-mail: dr.ashtiyani@arakmu.ac.ir