

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران
پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه
برای اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

بررسی اثر انتی اکسیدانی و محافظت کبدی گیاه *Ajuga chameacistus* subsp *tomentella*

اساتید راهنما
دکتر حمیدرضا منصف اصفهانی
دکتر امید سبزواری

استاد مشاور
دکتر مهدی وزیریان

نگارش
نونا سادات آیت الهی موسوی

آبان ۹۶

چکیده:

گیاه *Ajuga* برای درمان درد مفاصل، نقرص و یرقان در طب سنتی ایران استفاده می‌شود. *Ajuga chamaecistus* subsp. *tomentella* یکی از ۵ زیر گونه این گیاه است که در ایران رویش دارد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر آنتی اکسیدانی و محافظت کبدی گیاه *Ajuga chamaecistus* subsp. *tomentella* بر سمیت القا شده با استامینوفن نزد موش صحرایی می باشد.

روش کار: ۳۶ موش در ۶ گروه ۶تایی تقسیم شدند. در طول ۷ روز به تمامی گروه ها بجز گروه شاهد داروی استامینوفن داده شد. به ۳ گروه عصاره آبی الکلی با ۳ غلظت متفاوت و در حجم مناسب گاوژ شد. به گروه شاهد هیچ چیزی داده نشد. به گروه کنترل مثبت عصاره سلیمارین با غلظت ۱۰۰ mg/kg داده شد. ۲۴ ساعت بعد از دوز آخر استامینوفن، نمونه خون موش ها برای اندازه گیری میزان ALT، AST، آلکالین فسفاتاز، بیلیروبین تام و مستقیم، پروتئین تام و آلبومین و نمونه بافت کبد برای سنجش گلوکوتایون و مالون دی آلدئید جمع آوری شد. نمونه‌های بافت کبد برای بافت شناسی نگهداری شد.

بررسی نتایج نشان داد که مصرف استامینوفن در تمامی گروه‌های مختلف تحت تیمار، نسبت به گروه شاهد، سبب بروز نشانه‌های آسیب در شاخص‌های پلاسما و همچنین بافت کبد شده است. تجویز عصاره گیاه *Ajuga* با غلظت های ۲۰۰ mg/kg و ۴۰۰ mg/kg، تا حدودی اثر محافظت کبدی خود را در مقایسه با گروه شاهد نشان داد، در حالی که تجویز سلیمارین، ۱۰۰ mg/kg نسبت به غلظت ۲۰۰ mg/kg گیاه و گروه شاهد، اثر محافظت کبدی بهتری از خود نشان داده و توانسته تا تاثیر سمیت ناشی از استامینوفن را تا حد زیادی خنثی کند. حیوانات تیمار شده با *Ajuga*، در مقایسه با گروه‌های تیمار با استامینوفن و سلیمارین به طور معنی دار دارای غلظت خونی کمتری از کلسترول، تری‌گلیسرید، VLDL، LDL و نسبت کلسترول به HDL کمتری بودند. نتایج این یافته حاکی از آن بود که تجویز عصاره *Ajuga*، از افزایش غلظت عمده چربی‌های خون پیشگیری می‌کند. همچنین، مقادیر غلظت خونی این متغیرها در گروه تیمار با استامینوفن کمتر از گروه سلیمارین بود. اندازه‌گیری فاکتورهای بافتی در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌داد که در گروه‌های دریافت کننده استامینوفن، مقدار گلوکوتایون به شدت کاهش و مقدار مالون دی‌آلدئید افزایش معنی داری را نشان می‌دهد، دوز ۲۰۰ mg/kg *Ajuga* و سلیمارین ۱۰۰ mg/kg به خوبی تاثیر جلوگیری از کاهش گلوکوتایون و افزایش مالون دی‌آلدئید را به طور معنی داری نشان می‌دهد در حالی که دوزهای ۴۰۰ mg/kg، ۸۰۰ mg/kg

گیاه به خوبی دوز 200mg/kg قادر به اثر معکوس نبودند. در بررسی بافت کبد استامینوفن که باعث آسیب کبدی شدیدی شده بود اما کمترین آسیب مربوط به *Ajuga* ۲۰۰ mg/kg و سیلیمارین 100mg/kg بوده و به خوبی اثر محافظتی این دو را دیدیم، اینگونه به نظر می رسد که عصاره با غلظت *Ajuga* ۲۰۰ mg/kg، واجد بهترین اثرات محافظت کبدی مورد انتظار از گیاه در خنثی سازی اثرات مخرب استامینوفن بر کبد و ویژگی های مثبت دیگر (شامل بهبود پروفایل چربی) در مقابل سیلیمارین، در آزمون سمیت القا شده با استامینوفن را دار می باشد.

کلید واژگان: استامینوفن، *Ajuga chamaecistus* subsp. *tomentell*، محافظت کبدی.

Abstract:

Background and aim: “*Ajuga*” is used for treatment of joint pain, jaundice and jaundice In Traditional Iranian Medicine. “*Ajuga chamaecistus* subsp. *Tomentella*” is one of the five sub-species of this plant that grows in Iran. The purpose of this study was to evaluate the antioxidant effect and hepatic protection of “*Ajuga chamaecistus* subsp. *tomentella*” based on the toxicity induced by acetaminophen in rats.

Methods and materials: Thirty-six rats were divided into six groups. Within seven days, all groups excepted the control group received acetaminophen. The researcher gave to three groups of hydro-alcoholic extracts with three different density and in a suitable volume of gavage. Nothing was given to the control group. To the positive control group, The extract of Silymarin was given with concentration of 100 mg / kg. Twenty four hours after the last dose of acetaminophen, blood samples were collected from rats for measuring the levels of ALT, AST, alkaline phosphatase, total and direct bilirubin, total protein and albumin, and liver tissue samples were collected for measuring of Glutathione and Malondialdehyde. Liver tissue samples were stored for histology.

Result: The results showed that the use of acetaminophen in all of the treated groups compared to the control group, causes the damage to the plasma indexes also to the liver tissue. Prescription of “*Ajuga*” extract at concentrations of 200 mg / kg and 400 mg / kg, compared to the control group, to some extent showed the effect of its hepatic protection, While the prescription of Silymarin 100 mg / kg, compared to concentration of 200 mg / kg in plant and the control group, has shown a better protection of the liver and has been able to largely neutralize the effects of acetaminophen toxicity. Animals which is treated with “*Ajuga*” compared to the treatment groups with acetaminophen and silymarin, there were significantly lower blood in the level of cholesterol, triglyceride, VLDL, LDL, and lower cholesterol ratios to the lower HDL.

The results of this study indicated that prescription of the “*Ajuga*” extract prevents the increase of the concentration of blood lipids. Also, blood concentrations of these variables were lower in acetaminophen treated group than in the silymarin group.

Measurement of tissue factors in the study groups showed that the amount of glutathione decreased significantly and the level of malondialdehyde increased

significantly in the groups which received acetaminophen, The dose of *Ajuga* 200 mg / kg and the dose of silymarin 100mg / kg , significantly showed the effect of preventing in reduction of glutathione and increased of malondialdehyde, while the doses of 400mg/ kg, 800mg / kg plant like the dose 200mg / kg were not able to reverse the effects. In the Examining of liver tissue, acetaminophen that caused severe liver damage, but the lowest damage was related to 200 mg / kg of *Ajuga* and 100 mg / kg of silymarin, and we have seen the protective effect of these two very well. It seems that the extract of *Ajuga* with concentration of 200 mg / kg, in contrast to silymarin, has the best healing effects that is expected from the plant in regard to neutralizing the destructive effects of acetaminophen on the liver and other positive properties (including improvement in lipid profile) in acetaminophen induced toxicity test.

Conclusion: this study shows that *Ajuga* 200mg/kg extract has 2 features of decreasing fat and protective effect on liver toxicity induced by acetaminophen.

Keywords: hepatoprotective, *Ajuga chamaecistus* subsp. *tomentell*, Paracetamol (acetaminophen)



Tehran University of Medical Science
International Campus-School of Pharmacy

A thesis submitted to the Graduate studies office in partial fulfillment of the
requirement for:

The degree doctor of the pharmacy

Title of the thesis:

Hepatprotective & Antioxidant effect of *Ajuga chamaecistus* subsp. *tomentella*

Thesis Supervisor:

Dr. Hamidreza Monsef Esfahani

Dr. omid Sabzevari

Dr. Mahdi vazirian

By:

Nona sadat Ayatollahi Mousavi

October 2017