

Effect of hydroalcoholic extract of *Zataria multiflora* Bioss on serum lipids levels in high cholesterol diet fed Rats

Zarei MA.* MSc, Eftekhary H.¹ PhD, Aqhababa H.¹ PhD

*Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran

¹Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran

Abstract

Aims: One of the risk factors for heart diseases is hyperlipidemia. Research has shown that the flavonoid and antioxidant are effective in removing hyperlipidemia.

Methods: The purpose of this study was to compare the effect of alcoholic extract of zataria multiflora with atorvastatin on blood lipid profile. 56 Wistar male rats were divided into 7 groups each of which included 8 animals which were treated for 4 weeks with 7 dieting systems. The groups were: Group 1 (Control I): Normal diet and unlimited water and food; Group 2: Daily normal food + 3g/kg corn oil as a means for cholesterol; Group 3 (Control II, hypercholesterolemia): Usual daily food + 2g/kg cholesterol dissolved in 3g/kg corn oil; Group 4: Treated like group 3 but with increased 10 mg/kg Atorvastatin as an anti-fat; Groups 5, 6, and 7: Treated like group 3 but received 100, 200 & 300 mg/kg Z.M. extract, respectively. After 4 weeks, and at the end of the experiment, following 14 hours of starvation, the rats got anesthesia with chloroform and the blood sample was taken from the heart. The blood was collected in test tubes and transferred to the laboratory. After determining the factors of TG, TC, LDL, VLDL & HDL, the data were analyzed with SPSS software employing ANOVA (F-test).

Results: It seems that corn oil and cholesterol increased the blood fat factors significantly. As was expected, Group 4 showed a reduction in these factors; Groups 5, 6 & 7, which received Z.M. extract, decreased the blood fat factors significantly, except that HDL increased significantly.

Conclusion: Results of this study showed that the extract of *Zataria multiflora* has anti hyperlipidemia effects and can be used as a herbal medicine in controlling the blood cholesterol.

Keywords: *Zataria multiflora*, Atorvastatin, flavonoid, hypercholesterolemia

بررسی تأثیر عصاره آبی-الکلی گیاه آویشن شیرازی (*Zataria multiflora* BLOSS) بر سطح لیپیدهای سرم خون در موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با کلسترول بالا

محمدعلی زارعی* MSc

گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

حمیده افتخاری PhD

گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

حیدر آقابابا PhD

گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

چکیده

اهداف: یکی از عوامل اصلی بروز بیماری های قلبی-عروقی هیپرلیپیدمی است. پژوهش ها نشان داده که ترکیبات فلاونوئیدی و آنتی اکسیدانی در برطرف کردن هیپرلیپیدمی مؤثر است. **روش ها:** در این پژوهش اثر گیاه آویشن شیرازی، که حاوی ترکیبات فوق است، بر چربی خون بررسی شده است. در این راستا ۵۶ موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۷ گروه ۸ تایی به مدت ۴ هفته با ۷ رژیم غذایی تیمار شدند: گروه ۱ (کنترل ۱)، رژیم غذایی متداول شامل آب و خوراک معمولی و نامحدود؛ گروه ۲: علاوه بر خوراک معمولی روزانه ۳g/kg روغن ذرت به عنوان حلال کلسترول؛ گروه ۳ (کنترل ۲-هیپرکلسترولمی): افزون بر خوراک معمولی روزانه ۲g/kg کلسترول حل شده در ۳g/kg روغن ذرت؛ گروه ۴: مانند گروه ۳ لیکن با افزایش ۱۰mg/kg داروی آتورواستاتین به عنوان ضد چربی؛ گروه های ۵ و ۶ و ۷ همانند گروه ۳ لیکن به ترتیب ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۳۰۰mg/kg عصاره آویشن شیرازی. در پایان آزمایش، موش ها را پس از ۱۴ ساعت بعد از آخرین وعده غذایی با کلروفرم خفیف، بی هوش نموده، از قلب آن ها خون گیری و خون ها در لوله های آزمایش جمع آوری و جهت گرفتن سرم خون سانتری فیوژ گردیدند. آن گاه پس از تعیین مقدار فاکتورهای LDL، VLDL، TG، TC و HDL خون موش ها، داده ها با نرم افزار SPSS و روش آماری تحلیل واریانس (ANOVA-F test) تحلیل گردیدند.

یافته ها: به نظر می رسد که روغن ذرت و کلسترول هر کدام به طور معنی داری باعث افزایش فاکتورهای چربی خون می شوند. گروه ۴ کاهش این عوامل را نشان می دهد، گروه های ۵ و ۶ و ۷ (تیمار با دوزهای مختلف عصاره آویشن) اکثراً کاهش معنی داری- اگر چه کمتر از گروه ۴- در میزان فاکتورهای چربی، نشان دادند و میزان HDL آن ها افزایش یافته بود.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد عصاره آویشن شیرازی باعث کاهش چربی خون می شود و می تواند به عنوان داروی گیاهی کنترل کلسترول خون مورد استفاده قرار گیرد. **کلیدواژه ها:** آویشن شیرازی، آتورواستاتین، فلاونوئید، هیپرکلسترولمی

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۰/۲۲

تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۰/۵

*نویسنده مسئول: zarea_ma@farsedu.ir

مقدمه

هیپرلیپیدمی یکی از عوامل اصلی خطر ساز بیماری های قلبی-عروقی به شمار می آید و با پیشرفت زندگی ماشینی از مشکلات شایع جوامع امروزی است [۱]، که نه تنها به طور مستقیم بلکه به طور غیر مستقیم نیز از طریق تحریک رادیکال های آزاد اکسیژن در تسریع فرآیند شکل گیری پلاک های آترواسکلروزی در ایجاد بیماری های عروق کرونر قلب مؤثر است [۲،۳]. بنابراین پایین آوردن سطح لیپیدهای خون اثر بسیار مهمی در کاهش بروز عوارض قلبی-عروقی و افزایش طول عمر دارد، به طوری که کاهش ۱۰ درصدی کلسترول تام سرم خون، بروز عوارض قلبی-عروقی را حدود ۳۰٪ کاهش می دهد [۴،۵].

افزایش چربی خون از جمله بیماری های مزمن است که به دلیل اختلالات متابولیسم ناشی از عوامل متعدد ایجاد می شود. با این که داروهای کاهنده چربی خون در دسترس هستند هنوز این بیماری یکی از عوامل مهم تشدید بیماری های قلبی و عروقی در بیماران مبتلا به دیابت و فشارخون بالا می باشد. عواملی مانند عدم رضایت بیماران از مصرف داروهای رایج کاهنده چربی خون، بروز عوارض جانبی ناشی از مصرف بیش از حد و طولانی این داروها، بیماری های ناشی از افزایش چربی خون و هزینه های تحمیلی بر بیماران موجب شده است که تمایل به درمان های جایگزین و سنتی افزایش یابد. مصرف گیاهان دارویی و میوه جات علاوه بر کاهش هزینه های درمان، نتایج رضایت بخشی در عوارض افزایش چربی خون بالا در بسیاری از جوامع داشته است. باید توجه داشت که تمایل به مصرف گیاهان دارویی کاهنده چربی خون در اکثر جوامع حتی در کشورهای پیشرفته نیز به طور گسترده ای عمومیت یافته است. مصرف این گیاهان به خصوص زمانی که درمان های رایج قادر به کنترل بیماری نباشند، چشم گیر می باشد. [۶،۷].

تحقیقات اخیر روی مکمل های غذایی و گیاهان دارویی مورد استفاده در طب سنتی حاکی از آن است که ترکیبات موجود در آن ها از جمله فیبرهای غذایی، ویتامین ها، فلاونوئیدها، استرولها و دیگر ترکیبات آنتی اکسیدانی، علاوه بر کاهش LDL چربی خون می توانند در مهار اکسیداسیون حذف رادیکال آزاد اکسیژن نقش داشته و با تأثیر بر سیستم ایمنی و بهبود اختلالات متابولیسمی بدن در بهبود این بیماری احتمالاً مؤثر باشند [۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۴،۱۵].

گیاه *Zataria multiflora* Boiss با نام فارسی آویشن

ریخته و به آن الکل طبی ۹۶٪ اضافه نموده و به مخلوط حدود ۷۲ ساعت فرصت داده شد تا خوب خیس بخورد. بعد از این مدت از مخلوط به روش پرکولاسیون (عصاره گیری تحت فشار) عصاره گیری انجام شد. عصاره جمع آوری شده به وسیله روتاری تغلیظ و سپس با دستگاه دسیکاتور تا حد امکان رطوبت گیری شد. هنگام استفاده به عصاره جامد تهیه شده متناسب با غلظت مورد نیاز آب مقطر استریل اضافه و مورد استفاده قرار گرفت.

روغن ذرت از روغن خوراکی موجود در بازار، و پودر کلسترول ساخت شرکت مرک آلمان خریداری گردید و داروی کاهنده چربی خون آتورواستاتین نیز از قرص های ۱۰mg ساخت شرکت داروسازی سبحان از داروخانه تهیه شد.

موش های تحت آزمایش در ۷ گروه ۸ تایی به مدت ۴ هفته بدین شرح تیمار شدند: گروه ۱ (کنترل ۱): رژیم غذایی آب و خوراک معمولی و نامحدود؛ گروه ۲: علاوه بر خوراک معمولی روزانه ۳g/kg روغن ذرت به عنوان حلال کلسترول؛ گروه ۳ (کنترل ۲- هیپرکلسترولمی): افزون بر خوراک معمول روزانه ۲g/kg کلسترول حل شده در ۳g/kg روغن ذرت؛ گروه ۴: مانند گروه ۳ لیکن با افزایش ۱۰mg/kg داروی آتورواستاتین به عنوان داروی رایج کاهنده چربی خون؛ گروه های ۵ و ۶ و ۷ همانند گروه ۳ لیکن به ترتیب ۳۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ عصاره آویشن شیرازی دریافت کردند. پس از ۴ هفته تیمار، موش ها را پس از ۱۴ ساعت، بعد از آخرین وعده غذایی با کلروفورم خفیف بی هوش و از قلب آنها خون گیری به عمل آمد و با سانتری فیوژ سرم خون نمونه ها تهیه شد.

سپس سرم تهیه شده به آزمایشگاه منتقل و اندازه گیری LDL, HDL, TG, TC, با روش آنزیماتیک و فتومتریک و با استفاده از کیت پارس آزمون و دستگاه اتونالیزور Technicon مدل RA ۱۰۰۰ ساخت آمریکا انجام شد. و مقدار VLDL نیز از طریق فرمول فریدوالد ($VLDL \approx TG/5$) به دست آمد.

آزمایش در تیر ماه سال ۱۳۹۰ در محل اتاق حیوانات و آزمایشگاه علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان انجام شد. مواد مورد نیاز تهیه و روزانه با غلظت های معین به صورت خوراکی تجویز صورت می گرفت.

آنالیز آماری: نتایج به صورت $SEM \pm Mean$ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. برای بررسی نتایج بیوشیمیایی و مقایسه میانگین گروه های آزمایشی از نرم افزار SPSS ۱۶ و آزمون تجزیه و تحلیل واریانس ((ANOVA(F-test)) و پس آزمون Dunnett استفاده شد و سطح معنی داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. رسم نمودارهای مربوط نیز به کمک نرم افزار Excel انجام شد. (نمودار ۱ و ۲)

شیرازی از خانواده نعناع است. انتشار عمومی این گیاه در ایران، افغانستان و پاکستان است. جنس زاتاریا از خانواده نعناعیان در ایران با یک گونه درختچه ای به نام علمی *Zataria multiflora Boiss* شناخته می شود این گیاه بومی مناطق جنوبی ایران بوده که علاوه بر مصرف خوراکی به عنوان چاشنی عطر و طعم دهنده غذا، در طب سنتی به عنوان تسکین دهنده درد مفاصل، ضد نفخ و درمان سرماخوردگی استفاده می شده و اثرات ضد اسهال نیز برای آن قائل بوده اند. اکنون درمان اختلالات گوارشی، زخم های موضعی و همچنین به دلیل اثرات ضد احتقان و خلط آور در اختلالات تنفسی و سرماخوردگی استفاده می شود. بررسی های فیتوشیمیایی بر روی این گونه نشانگر حضور ترکیبات فلاونوئیدی، اسیدهای فنلی مانند رزمارینیک اسید، مشتقات بنزوئیک اسید، تیمول و کارواکرول می باشد. [۱۶، ۱۷] در مقالات متعدد به اثرات این گیاه به عنوان ضد کاندیدا، ضد درد و التهاب، درمان و کنترل کننده آفت های عود کننده دهانی، اثرات آنتی اکسیدان و اثر بر اختلالات گوارشی و قلبی اشاره شده است [۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱]. همچنین اثرات ضدباکتری، ضدویروسی، آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی رزمارینیک اسید به عنوان یکی از ترکیبات آویشن شیرازی گزارش شده است [۲۲]. هدف از این پژوهش بررسی اثر گیاه آویشن شیرازی بر سطوح فاکتورهای چربی خون در موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با تغذیه کلسترول بالا بود.

روش ها

این مطالعه تجربی بر روی ۵۶ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن متوسط 10 ± 21 بود که طبق پروتکل مورد تأیید کمیته مطالعات حیوانات آزمایشگاهی از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی تحت نظر دانشکده علوم پزشکی شیراز تهیه، توزین و به طور تصادفی در قفس های ۴ تایی قرار گرفتند. دریافت غذا و آب در تمام ۴ هفته آزمایش بدون محدودیت بود. درجه حرارت محیط در هنگام آزمایش 22 ± 25 درجه سانتی گراد در طول شبانه روز بود. نور از طریق لامپ به طور یک نواخت و غیر مستقیم می تابید. شرایط نوری به صورت ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی تنظیم شد که توسط یک تایمر خودکار کنترل می شد. از یک هفته قبل از شروع آزمایش چنین شرایطی برقرار شد تا حیوانات با محیط جدید سازگار شوند.

برگ و سرشاخه های جوان گیاه مورد مطالعه در اردیبهشت ماه ۱۳۹۰ از ارتفاعات ورودی تنگ شکن ارسنجان جمع آوری و نمونه هرباریومی تهیه و توسط بخش هرباریوم دانشگاه شیراز مورد تأیید قرار گرفت (کد ۲۴۹۹۳). پس از خشک کردن نمونه های جمع آوری شده در سایه، به وسیله آسیاب پودر گردید. پودر آویشن را در ظروف شیشه ای در بسته

نتایج

میانگین HDL, VLDL, LDL, TC, TG گروه‌های مختلف در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ مورد بررسی قرار گرفتند و همان‌طور که در نمودارها نشان داده شده SEM±Mean کلیه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل ۱ مقایسه شده‌اند که HDL, VLDL, LDL, TG و TC نسبت به گروه ۱ (کنترل) افزایش نشان دادند که در بعضی موارد معنی‌دار نبود و در مقایسه گروه‌های ۴ تا ۷ با گروه کنترل ۲ (هیپرکلسترولمی) فاکتورهای مختلف چربی در سطح معنی‌داری $p < 0/05$ کاهش نشان دادند (اگرچه در مواردی معنی‌دار نبود) به جز HDL که افزایش نشان داد و در گروه ۷ دریافت کننده بالاترین دوز عصاره این افزایش معنی‌دار بود.

بحث

در این مطالعه اثر عصاره گیاه آویشن شیرازی بر سطح لیپیدهای سرم خون در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با کلسترول بالا انجام گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که فاکتورهای LDL, TC, TG و VLDL سرم خون موش‌ها در بیشتر موارد کاهش معنی‌داری داشتند به جز HDL که افزایش نشان داد و به ویژه در گروه ۷ (دریافت کننده دوز بالای عصاره) این افزایش معنی‌دار بود. کاهش کلسترول به روش‌های مختلفی امکان پذیر است که عبارتند از: کاهش جذب و باز جذب از روده، افزایش دفع از طریق ترشحات صفراوی، افزایش گیرنده‌های LDL کبدی، تجزیه جهت متابولیسم و یا جلوگیری از بیوسنتز کلسترول در بدن که بیشتر با قطع مرحله هیدروکسی متیل گلو تاریل-کوآنزیم آ به مولونات انجام می‌گیرد (داروهای رایج کاهنده چربی خون گروه استاتین‌ها). معمولاً دارو درمانی عوارض اجتناب ناپذیری دارد که برخی از آن‌ها عبارتند از ناراحتی گوارش (نفخ و یبوست)، افزایش ترانس آمینازهای کبدی، میوپاتی، عوارض پوستی و مقاومت به انسولین [۲۳، ۲۴].

تنظیم بیوسنتز کلسترول معمولاً توسط HMG-COA اعمال می‌شود. واکنش تبدیل HMG-COA به مولونات تحت تاثیر HMG-COA ردوکتاز و NADPH صورت می‌گیرد که محل اصلی داروهای کاهنده کلسترول از دسته استاتین‌ها است. مهار کننده‌های آنزیم HMG-COA ردوکتاز، به وسیله کاهش سنتز کلسترول و افزایش تولید رسپتورهای LDL باعث افزایش برداشت کلسترول از خون می‌شوند. چون بیشتر ترکیبات LDL از کلسترول می‌باشد بنابراین با اثر لو استاتین بر آنزیم HMG-COA ردوکتاز باعث کاهش LDL شده است که این امر با مطالعات دیگر مطابق است [۲۵، ۲۶]. تحقیقات نشان داده که TG و LDL-C گروهی که رژیم پر کلسترول به همراه عصاره محتوی فلاونوئید

دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه تیمار شده با کلسترول کاهش یافته بود و سطح HDL-C افزایش یافته بود. کاهش در میزان کلسترول که به وسیله عصاره ایجاد می‌شود احتمالاً به وسیله اثر بازدارندگی فعالیت HMG-COA، یا افزایش دفع اسیدهای صفراوی و کلسترول است [۲۷]. استرول‌های گیاهی مانع جذب کلسترول غذایی و فیبرهای محلول سبب کاهش کلسترول و LDL سرم می‌گردند مکانیسم عمل آن‌ها بدین صورت توجیه شده است، فیبرهای محلول به طور وابسته به دوز، سطح سرمی کلسترول تام و LDL را کاهش می‌دهند. فیبرهای غذایی می‌توانند با افزایش سنتز اسیدهای صفراوی، افزایش دفع آن در مدفوع و کاهش جذب روده‌ای کلسترول غذایی اثر هیپوکلسترولمیک داشته باشند [۱۳]. تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که گیاه آویشن شیرازی دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی است. و این خاصیت را مربوط به ترکیبات فنلی موجود در این گیاه نسبت داده‌اند. این ترکیبات فنلی نظیر تیمول و کارواکرول از تقطیر اندام‌های هوایی گیاه آویشن به دست می‌آید [۱۷، ۱۹، ۲۱]. فلاونوئیدها از طریق افزایش سنتز Apo-A-I میزان HDL را افزایش می‌دهند [۲۸] لذا افزایش میزان HDL در گروه ۷ مورد مطالعه حاضر را می‌توان به وجود ترکیبات فلاونوئیدی گیاه آویشن شیرازی نسبت داد. بنابراین کاهش HDL سرم خون در گروه استفاده کننده آتورواستاتین نیز بنا بر همین تحقیق با کاهش عمومی کلسترول (کلیه فاکتورهای چربی) قابل توجیه است.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که گیاه آویشن شیرازی اثرات مفیدی بر روی کاهش و تنظیم سطح فاکتورهای مختلف چربی خون دارد. و به نظر می‌رسد مزیت آن نسبت به آتور و استاتین افزایش HDL و همچنین اثرات جانبی کمتر است. که طبق تحقیقات قبلی این تأثیرات را ترکیبات فلاونوئیدی موجود در گیاه نسبت داده‌اند. بنابراین پیشنهاد می‌گردد ضمن ادامه تحقیق با دوزهای بالاتر عصاره این گیاه و بررسی دقیق‌تر اثرات جانبی احتمالی به عنوان گیاه دارویی کاهنده چربی خون مطرح گردد.

تشکر و قدردانی: ضمن تشکر از کلیه اساتید و معلمان گران قدر، خانم دکتر حمیده افتخاری استاد راهنما و جناب آقای دکتر حیدر آقابابا معاونت محترم پژوهشی استاد مشاور که همواره وصمیمانه در این راه یار و مددکار بوده‌اند و همچنین سرکار خانم راحله محرابی و دیگر مسؤولین مجله که در جریان چاپ مقاله همکاری نمودند صمیمانه سپاسگزارم.

- G. Antinociceptive, anti-inflammatory and acutotoxicity effects of *Zataria multiflora* Boiss extracts in mice and rats. *J Ethnopharmacol.* 2000; 73(3): 379- 85.
- 13- Anderson JW, Smith BM, Gustafson NJ. Health benefits and practical aspects of high-fiber diets. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5supple): 1242s-47s.
- 14- Rousis IG, Lambropoulos I, Soulti K. Scavenging capacities of some wines and wine phenolic extracts food technol. *Biotechnology.* 2005;43(4):351-8.
- 15- Harpers *Illustrated Biochemistry.* Areea Mahr S. 27th ed. Tehran: Teimourzadeh Press;2006:p 226-51.
- 16- Malik MS, Iqbal MJ and Hamid S. Essential oils resources of Pakistan studies on the essential oils of the species of Labiatae: Part-1. *Pakistan J. Sci.* 2003; 55(1-2): 34-6.
- 17- Mahmoudabadi AZ, Dabbagh MA, Fouladi Z. In Vitro Anti-Candida Activity of *Zataria multiflora* Boiss. *eCAM.* 2007; 4(3): 351 - 3.
- 18- Ramezani M, Hosseinzadeh H, Samizadeh Sh. Antinociceptive effects of *Zataria multiflora* Boiss fractions in mice. *J Ethnopharm.* 2004; 91(1): 167 - 70.
- 19- Ashtaral NL, Mohammadirad A, Yasa N, Minaie B, Nikfar SH, Ghazanfari GH, et al. Benefits of *Zataria multiflora* Boiss in Experimental Model of Mouse Inflammatory Bowel Disease. *Evid. Based Complement Alternat Med.* 2007; 4(1): 43-50.
- 20- Jafari S, Amanlou M, Borhan-Mohabi K, Farsam H. Comparative study of *Zataria multiflora* and *Anthemis nobelis* extracts with *Myrrhus communis* preparation in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Daru.* 2003; 11(1): 1-5.
- 21- Babaie M, Yasa N, Mohammadirad A, Khorasani R, Abdollahi M. On the antioxidative stress potential of *Zataria multiflora* Boiss [Avishan shirazi] in Rats. *Int. J. Pharmacol.* 2007;3: 510- 4.
- 22- Mokhberi M, Shams Lahijani M, Monsefi M, Kamalinejad M. The study of effects of aqueous extracts of *Zataria multiflora* [ZM] and *Elaeagnus angostifolia* [EA] on the volume of stomach of mouse fetus. *Iranian J. Pharm. Res.* 2004; 2: 58.
- 23- Pourghassem-Gargari B, Ebrahimzadeh-Attary V, Rafrat M, Gorbani A. Effect of dietary
- 1- Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, Khalil DA, Juma SH, Daggy BP, et al. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4):1527-32.
- 2- Prasad K. Hypercholesterolemia and antiatherosclerotic effect of flax lignin complex isolated from flaxseed atherosclerosis. 2005; 179(2):269-75.
- 3- Prasad K. Reduction of serum cholesterol and hypercholesterolemia atherosclerosis in rabbits by secoisolariciresinol diglucosides. *Circulation.* 1999; 99(10):1355-62.
- 4- Debra AK. Medical nutrition therapy in cardiovascular disease, In: Krause's food, nutrition & diet therapy. Mahan LK, Scott-Stump SWB. Saunders Company, Philadelphia. 2008.PP.861-3.
- 5- Barter P, Gotto AM, Larosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007; 357(13):1301-10.
- 6- Vijaimohan K, Jainu M, Sabitha KE, Subramaniyam S, Anandhan C, Shyamala Devi CS. Beneficial effects of alpha linolenic and hepatic cholesterol metabolism in high fat diet fed rat. *Life Sci.* 2006; 79(5):488-94.
- 7- Falah Hosseini H, Dastpak A, Fakhrzadeh H, Azar AM, Mohtashami TR. Review of antihyperlipidemic herbal medicine. *J Med Plant.* 2005; 4(15):9-20.
- 8- Bhardwaj PK, Dasgupta DJ, Prashar BS, Kaushal SS. Control of hyperglycaemia and hyperlipidaemia by plant product. *J. Assoc Physicians India.* 1994; 42(1): 33-35.
- 9- Hou L, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by flavonols and their glycosides. *Chem Phys Lipids.* 2004; 129(2): 209-19.
- 10- Amirghofran Z, Azadbakht M and Karimi MH. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. *J Ethnopharmacol.* 2000;72(1-2): 167-72.
- 11- Mohagheghzadeh A, Shams-Ardakani M, Ghannadi A, Minaeian M. Rosmarinic acid from *Zataria multiflora* tops and in vitro cultures. *Fitoterapia.* 2004; 75(3-4): 315- 21.
- 12- Hosseinzadeh H, Ramezani M, Salmani

- 26- Song Y, Joung H. A traditional Korean dietary pattern and metabolic syndrome abnormalities. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22(5): 456-62
- 27- Zou Y, Lu Y, Wei D. Hypercholesterolemic effects of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. in rats fed a cholesterol-rich diet. *J Agric Food Chem.* 2005; 53(7): 2462-466.
- 28- Harpers Illustrated Biochemistry. Areean Mahr S. 27th ed. Tehran: Teimorzadeh Press. 2006: p 226-51.
- supplementation with *Nigella sativa* L. on serum lipid profile, lipid peroxidation and antioxidant defense system in hyperlipidemic rabbits. *Journal of Medicinal Plants Research.* 2009; 3(10):815-21.
- 24- Park K. Park's Textbook of preventive and social medicine. 20th ed: M/S Banarsidas Bhanot; 2009.
- 25- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, and Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(3):535-46.