

مقاله پژوهشی

بررسی اثر محافظت کبدی عصاره متانلی گیاه هفت بند خزری (*Polygonum hyrcanicum*) بر سمیت کبدی ناشی از تتراکلرید کربن در موش سوری

فاطمه مرادی افرایلی^۱، فاطمه شکی^۲، محمودرضا حیدری^۱، سید مهدی سید میرزایی^۳، علی ماندگاری^{۱،۳*}

۱. مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی و بخش سم شناسی- فارماکولوژی،

دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان

۲. بخش سم شناسی- فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

۳. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده علوم فیزیولوژی پایه و بالینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان

پذیرش: ۳۰ خرداد ۹۴

دریافت: ۶ خرداد ۹۴

چکیده

زمینه و هدف: تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و القای استرس اکسیداتیو مکانیسمهای اصلی ایجاد آسیب کبدی، توسط بسیاری از سموم کبدی است. تتراکلرید کربن یک حلال آلی است که به واسطه تولید گونه های فعال اکسیژن و القاء استرس اکسیداتیو بطور گسترده ای بعنوان یک مدل سمیت کبدی مورد استفاده قرار می گیرد. گیاه علف هفت بند (*Polygonum*) متعلق به خانواده Polygonaceae گونه اندمیک ایران بوده و در شمال و شمال شرقی ایران رویش دارد. این گیاه در مناطق شمالی کشور بخصوص در ناحیه ترکمن صحرا به صورت دم کرده جهت درمان کم خونی، سنگ کلیه و اختلالات کبدی مورد استفاده قرار می گیرد. با توجه به ویژگیهای فیتوشیمیایی *P. hyrcanicum* و نیز سابقه کاربرد سنتی آن در ایران، در این مطالعه اثرات محافظتی عصاره متانلی اندام هوایی گیاه بر سمیت کبدی ایجاد شده توسط تتراکلرید کربن مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

روشها: سرشاخه های گلدار گیاه *Polygonum hyrcanicum* از منطقه ورسک استان مازندران جمع آوری شد. عصاره گیری از اندام هوایی خرد شده گیاه توسط حلال متانل به روش ماسراسیون در دمای اتاق انجام گرفت. موش های سوری نر در محدوده وزنی 23 ± 5 g بصورت خوراکی بمدت ۷ روز با دوزهای مختلف عصاره متانلی علف هفت بند خزری (دوزهای ۵۰۰، ۷۵۰ و ۱۰۰۰ mg/kg)، ان-استیل سیستین (۲۰۰ mg/kg بعنوان کنترل مثبت) و آب (۱۰ ml/kg بعنوان گروه کنترل منفی) تیمار شدند. دو ساعت پس از دریافت آخرین تیمار، موشها تک دوز داخل صفاقی تتراکلرید کربن با دوز ۰/۵ ml/kg دریافت نمودند. بعد از ۲۴ ساعت با رعایت اصول اخلاقی موشها کشته شدند و سطح آنزیم های کبدی در سرم و میزان لیپید پراکسیداسیون در بافت کبدی تعیین گردید.

یافتهها: تجویز دوز ۰/۵ ml/kg تتراکلرید کربن بصورت داخل صفاقی باعث افزایش معنی داری در میزان آنزیم های کبدی ALT و AST در پلاسما و میزان پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کبدی گردید. تجویز عصاره متانلی گیاه هفت بند خزری در دوزهای مختلف ۵۰۰، ۷۵۰ و ۱۰۰۰ mg/kg موجب کاهش معنی داری در سطح آنزیم های کبدی و میزان پراکسیداسیون لیپیدی گردید.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه برای اولین بار نشان داد که عصاره متانولی گیاه علف هفت بند خزری که بومی ایران می باشد دارای اثرات محافظ کبدی در مدل سمیت کبدی در موش بوده که این اثرات را عمدتاً از طریق مهار استرس اکسیداتیو در سلولهای کبدی در مقابل ترکیبات اکسیدانته اعمال می کند. به همین دلیل انجام مطالعات بیشتر بر روی فراکسیونهای مختلف عصاره تام جهت تعیین اجزاء مؤثر و مکانیسم های درگیر پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: تتراکلرید کربن، سمیت کبدی، لیپید پراکسیداسیون، هفت بند خزری

مقدمه

کبد بزرگترین اندام بدن است که از مهمترین اعمال آن، علاوه بر سوخت و ساز مواد مختلف، سم زدایی مواد آلوده کننده‌ی محیطی و داروهای شیمیایی می‌باشد [۱]. در اکثر موارد در طی عمل سم زدایی، فعال سازی متابولیکی توسط آنزیم های سیتوکروم P₄₅₀ میکروزوم های کبدی باعث ایجاد متابولیت های سمی و فعال از جمله رادیکال های آزاد می‌شود که می‌تواند موجب آسیب بافت های مختلف از جمله کبد شود [۲]. رادیکال های آزاد، اتم یا مولکول های فعالی هستند که به دلیل وضعیت آخرین لایه اتمی آنها میل ترکیبی شدیدی با سایر مولکول های اطراف خود دارند و در صورت عدم جلوگیری از فعالیت ترکیبی آنها می‌توانند منجر به تخریب بافتی و بروز اختلالاتی نظیر بیماری های قلبی و سرطان می‌شوند که به این گونه آسیب ها اصطلاحاً آسیب اکسیداتیو می‌گویند. آسیب اکسیداتیو اصطلاحی کلی است که نشان دهنده‌ی حمله رادیکال های آزاد به مولکول های بیولوژیکی است که می‌تواند عامل پیری و بیماری های تحلیل برنده مختلفی باشد [۲، ۳]. در حالت طبیعی رادیکال های ایجاد شده در بدن به وسیله‌ی دفاع آنتی اکسیدانی بدن از بین می‌روند که این دفاع طبیعی شامل: کاتالاز، سوپر اکسید دسموتاز به عنوان آنزیم های کلیدی سیستم آنتی اکسیدانی و گلووتاتیون به عنوان فراوان ترین آنتی اکسیدان غیر آنزیمی داخل سلول، جهت پاکسازی رادیکال های آزاد، می‌باشد. در برخی مواقع که بنا به علت های مختلف افزایش سطح رادیکال آزاد را داریم این سیستم دفاعی نمی‌تواند به طور موثر و موفق عمل نماید. عدم تعادل در این فرآیندها موجب استرس اکسیداتیو و آسیب های جدی سلول می‌شود. در نتیجه به یک رژیم آنتی اکسیدانی جهت از بین بردن رادیکال های آزاد اضافی نیاز داریم [۳]. ذکر این نکته حائز اهمیت می‌باشد که بیماری های کبدی و بروز آسیب های قابل توجه به سلول های کبد، تهدیدی برای حیات خواهند بود [۴]. به همین دلیل تلاش در پی کشف و استفاده از ترکیباتی که اثر حفاظت کبدی داشته باشند رو به افزایش می‌باشد. به همین خاطر در سال های اخیر توجه به طب های مکمل و اثرات درمانی ترکیبات طبیعی با منشا گیاهی افزایش

یافته است [۴]. چراکه علی رغم پیشرفت های زیادی که در طب مدرن برای درمان یا کاهش سرعت پیشرفت بیماری های گوناگون حاصل شده، گاه با چالش هایی مواجه می‌شویم که طب سنتی یا مکمل به راحتی آن را درمان می‌نماید [۵، ۶]. گیاه علف هفت بند (*Polygonum*) متعلق به خانواده *Polygonaceae* دارای کاربردهای سنتی متنوعی در نقاط مختلف جهان است که از آن جمله میتوان به بهبود زخم، رفع التهاب، درمان بیماریهای کبدی اشاره کرد. گیاه *P. hyrcanicum* یا هفت بند خزری در مناطق شمالی کشور بخصوص در ناحیه ترکمن صحرا به صورت دم کرده جهت درمان کم خونی، سنگ کلیه و اختلالات کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۷]. طی مطالعات پیشین فلاونوئید ها به ویژه مشتقات گلیکوزیده مرستین و کوئرستین، اسیدهای هیدروکسی سینامیک و ترکیبات فینیل اتیل آمیدی به عنوان ترکیبات اصلی موجود در عصاره متانلی گیاه *P. hyrcanicum* معرفی شده است. با توجه به ویژگیهای فیتوشیمیایی *P. hyrcanicum* [۸] و نیز سابقه کاربرد سنتی آن در ایران، در این مطالعه اثرات محافظتی عصاره متانولی اندام هوایی گیاه بر سمیت کبدی ایجاد شده توسط تتراکلرید کربن مورد بررسی و ارزیابی قرار می‌گیرد.

مواد و روش ها

سرشاخه های گلدار گیاه *Polygonum hyrcanicum* از منطقه ورسک استان مازندران جمع آوری گردید و توسط متخصص گیاه شناس تائید و نمونه هرباریومی گونه مذکور تهیه و در هرباریوم دانشکده داروسازی تهران به شماره (TEH-۶۷۲۹) نگهداری می‌شود.

عصاره گیری از اندام هوایی خرد شده گیاه توسط حلال متانل به روش ماسراسیون در دمای اتاق انجام شد و سپس عصاره به دست آمده توسط دستگاه تقطیر در خلاء دوار تغلیظ گردید. برای عصاره گیری از ۱۲۰۰ گرم گیاه خشک استفاده شد که در نهایت پس از عمل تغلیظ، ۱۵۰ گرم عصاره متانلی حاصل شد.

این مطالعه روی موش های سوری نر در محدوده وزنی ۵ ± ۲۵ انجام گرفت. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمان رعایت شد. حیوانات در خانه حیوانات دانشکده داروسازی

* نویسنده مسئول مکاتبات: alimandegary@kmu.ac.ir

وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir

پست الکترونیکی: ijpp@phypha.ir

وبگاه مجله:

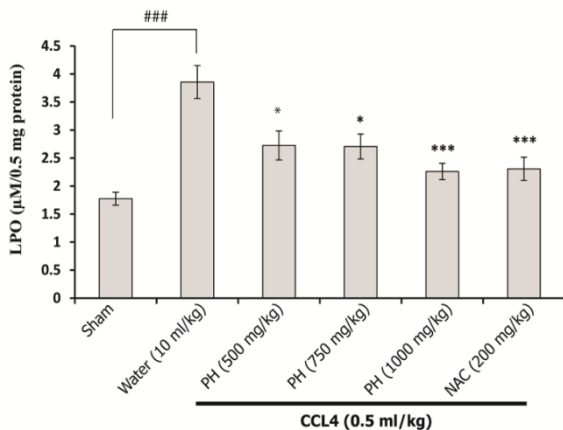
پست الکترونیکی:

۰/۵ نرمال، TCA ۱۵٪ و TBA ۳٪ اضافه شد و به خوبی مخلوط و در حمام آب گرم به مدت ۳۰ دقیقه آنکوبه می گردد و بعد از سرد شدن به آن ۰/۲ ml n-بوتانل اضافه کرده و خوب تکان داده و سپس در ۳۵۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ کرده لایه n- بوتانل برای سنجش در طول موج ۵۳۲ nm جدا شده و مقدار TBARS از روی منحنی استاندارد محاسبه می گردد [۹].

آنالیز داده‌های این پژوهش با کمک نرم‌افزارهای Microsoft Office Excel 2007 و SPSS 19 انجام گرفت. داده به صورت $\text{Mean} \pm \text{SE}$ بیان شد. تفاوت آماری بین گروه‌ها توسط آزمون ANOVA One-Way و Post Tukey hoc انجام گرفت. $p < 0/05$ به عنوان حد معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تجویز ۰/۵ ml/kg تراکلرید کربن بصورت داخل صفاقی میزان پراکسیداسیون لیپیدی بافت کبدی را بطور معنی داری افزایش داد. تجویز خوراکی عصاره متانلی *P. hyrcanicum* به مدت ۷ روز بطور معنی داری ($p < 0/001$) باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کبدی گردید (نمودار ۱).



نمودار ۱- اثر عصاره متانلی گیاه هفت بند خزری بر میزان پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کبد در مدل سمیت کبدی ناشی از تراکلرید کربن در موش سوری. موشها به مدت ۷ روز با دوزهای مختلف عصاره متانلی *P. hyrcanicum* (PH)، آب (۱۰ ml/kg) بعنوان کنترل منفی) و ان-استیل سیستین (NAC 200 mg/kg بعنوان کنترل مثبت) تیمار شدند. بعد از تجویز داخل صفاقی تراکلرید کربن با دوز ۰/۵ ml/kg به موش های آزمایشگاهی، میزان پراکسیداسیون لیپیدی بافت کبد تعیین گردید. نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SE}$ نشان داده شده است. در هر گروه ۶ موش مورد آزمایش قرار گرفت. $p < 0/001$; $***$; $p < 0/05$; $*$: در مقایسه با گروه کنترل، $p < 0/001$; $###$: در مقایسه با گروه sham.

دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت شرایط دمایی 25 ± 1 درجه سانتیگراد، رطوبت $5 \pm 60\%$ و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند و بعد از یک هفته عادت حیوانات به محیط قفس، به صورت تصادفی در ۶ گروه و هر گروه ۶ سر موش تقسیم شده و بصورت زیر تیمار گردیدند:

- گروه اول: دریافت آب (به عنوان حلال عصاره) به صورت گاوژ به مدت ۷ روز و دریافت روغن ذرت (به عنوان حلال تراکلرید کربن) با دوز ۰/۵ ml/kg در روز هشتم.
- گروه دوم: کنترل، دریافت آب به صورت گاوژ به مدت ۷ روز و دو ساعت پس از آخرین دریافت آب، تزریق دوز ۰/۵ ml/kg تراکلرید کربن به صورت درون صفاقی.
- گروه سوم: به عنوان کنترل مثبت، دریافت آب به صورت گاوژ به مدت ۷ روز و دریافت N-استیل سیستین به صورت تزریق داخل صفاقی با دوز ۲۰۰ mg/kg به مدت ۷ روز.

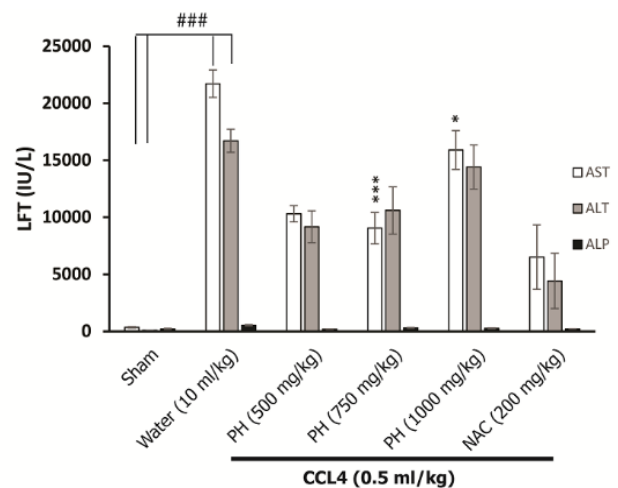
- گروه چهارم تا ششم: دوزهای مختلفی از عصاره متانلی گیاه *P. hyrcanicum* (۵۰۰، ۷۵۰ و ۱۰۰۰ mg/kg) را به صورت خوراکی به مدت ۷ روز دریافت کردند. ۲ ساعت پس از آخرین دریافت عصاره، تراکلرید کربن به صورت داخل صفاقی به موش ها تزریق شد و بعد از ۲۴ ساعت با رعایت اصول اخلاقی و با شرایط بی هوشی کامل با کتامین و زایلازین به نسبت ۳:۱، از هر گروه ۶ سر موش به منظور مطالعه حاد کشته و خونگیری جهت اندازه گیری سطح آنزیم های آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و بررسی فاکتورهای استرس اکسیداتیو نظیر لیپید پراکسیداسیون صورت گرفت.

خونگیری از حیوانات بلافاصله بعد از بیهوشی و از قلب انجام شد. خون جمع آوری شده برای جداسازی سرم به مدت ۵ دقیقه و ۱۰۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شد. سرم جمع آوری شده به آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان شفا (کرمان) انتقال یافت و سطح آنزیم های AST، ALT و ALP در این مرکز اندازه گیری و نتایج اعلام گردید.

میزان پراکسیداسیون لیپیدی براساس روش تیوباریتوریک اسید اندازه گیری می شود. بدین ترتیب که به ۰/۲ ml از سوسپانسیون بافتی ۰/۱ ml از معرف TBA شامل HCL

دوز ۰/۵ ml/kg تتراکلرید کربن بصورت داخل صفاقی باعث افزایش معنی داری در میزان آنزیم‌های AST، ALT و ALP و سرم خون و افزایش سطح مالون دی آلدئید گردید. تجویز خوراکی عصاره متانلی *P. hyrcanicum* به مدت ۷ روز بطور فاحشی باعث کاهش آنزیم‌های AST، ALT و ALP و سرم خون و کاهش سطح مالون دی آلدئید در بافت کبد گردید.

عصاره متانلی گیاه علف هفت بند خزری دارای اثر آنتی اکسیدان قابل ملاحظه، مهارکننده آنزیم آلفا-گلوکوزیداز و نیز مهارکننده انگل تریپانوزوما بروسه ای بوده است [۸، ۱۲]. در مطالعات دیگری، اثرات محافظ کبدی ترکیب کوئرستین که از ترکیبات اصلی گیاه *P. hyrcanicum* نیز می‌باشد [۸] گزارش شده است. این ترکیب باعث کاهش استرس اکسیداتیو ایجاد شده ناشی از بی حرکتی حاد و اختلالات شیمیایی و همچنین کاهش سطح آنزیم‌های کبدی شامل AST، ALT و ALP در موش سوری شده است [۱۳]. ترکیب کوئرستین با مهار فعالیت و سنتز نیتریک اکساید و سیکلو اکسیژناز ۲ اثرات ضد التهابی در سلول‌های Chang کبدی داشته است [۱۴]. اثرات محافظ کبدی دیگر گونه‌های *Polygonum* نظیر گیاه *Polygonum cuspidatum* گزارش شده است. تجویز ۵ روز متوالی دوزهای مختلف polydatin (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg) استخراج شده از گیاه *Polygonum cuspidatum* به طور واضحی باعث کاهش سطح آنزیم‌های سرم، کاهش میزان مالون دی آلدئید، گلووتاتیون و کاتالاز به صورت وابسته به دوز می‌گردد [۱۵]. در بررسی اثرات متفاوت فلاونوئیدهای موجود در رژیم‌های غذایی بر اکسیژن فعال و تولید گونه‌های نیتروزن و تغییراتی در بیان آنزیم‌های آنتی اکسیدان ناشی از سایتوکاین‌های پیش التهابی در سلول‌های چانگ نشان داده شده است که فلاونوئیدهای با ساختارهای متفاوت، ظرفیت‌های متفاوتی در مهار تولید ROS/RNS دارا می‌باشند و سنتز آنزیم‌های آنتی اکسیدان توسط فلاونوئیدها ممکن است در اثر آنتی اکسیدانی آن‌ها در سلول‌های کبدی موثر باشد [۱۶].



نمودار ۲- اثر عصاره متانلی گیاه بر میزان آنزیم‌های کبدی سرم در مدل سمیت کبدی ناشی از تتراکلرید کربن در موش سوری. موشها به مدت ۷ روز با دوزهای مختلف عصاره متانلی *P. hyrcanicum* (PH) آب (۱۰ ml/kg) بعنوان کنترل منفی) و ان-استیل سیستئین (NAC 200 mg/kg بعنوان کنترل مثبت) تیمار شدند. بعد از تجویز داخل صفاقی تتراکلرید کربن با دوز ۰/۵ ml/kg به موش‌ها، سطح سرمی آنزیم‌های کبدی تعیین گردید. نتایج به صورت Mean \pm SE نشان داده شده است. در هر گروه ۶ موش مورد آزمایش قرار گرفت. $p < 0.001$ و $p < 0.05$: * در مقایسه با گروه کنترل، $p < 0.001$: ### در مقایسه با گروه sham.

تجویز دوز ۰/۵ ml/kg تتراکلرید کربن بصورت داخل صفاقی باعث افزایش معنی‌داری در سطح سرمی آنزیم‌های کبدی AST و ALT گردید (نمودار ۲). تجویز خوراکی عصاره متانلی *P. hyrcanicum* به مدت ۷ روز بطور معنی‌داری باعث کاهش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی AST و ALT گردید.

بحث

تعدادی از آنزیم‌های سرمی به عنوان شناساگر در آسیب‌های کبدی استفاده می‌شود. این آنزیم‌ها از سیتوزول و اندامک‌ها به خون رها می‌شوند. سطح سرمی آلانین ترانسفراز (ALT) با یک ارتباط مستقیم با شدت نکرروز کبدی، افزایش می‌یابد. به همین دلیل اندازه‌گیری این آنزیم یک تست انتخابی برای نکرروز کبدی است سطوح آنزیم‌های خونی به عنوان بیومارکر برای افراد در معرض سموم کبدی استفاده می‌شوند.

در آسیب کلستاتیک، ALT و ALP هر دو به طور چشمگیری افزایش می‌یابند [۱۰، ۱۱]. در مطالعه اخیر تجویز

نتیجه گیری

عصاره متانولی گیاه هفت بند خزری دارای اثرات محافظ کبدی در مدل سمیت کبدی در موش بوده که این اثرات را عمدتاً از طریق مهار استرس اکسیداتیو در سلول‌های کبدی در مقابل ترکیبات اکسیدانت اعمال می‌کند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سه‌م نویسندگان

ف.م.ا: انجام مطالعه و نگارش مقاله; ف.ش: انجام مطالعه و نگارش مقاله; م.ر.ج: نظارت بر حسن اجرای مطالعه; م.س: انجام مطالعه و نگارش مقاله ع.م: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله.

فهرست منابع

- [1] Braet F, Wisse E, Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol* 1 (2002) 1.
- [2] Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ, Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 65 (2002) 166-176.
- [3] Kohen R, Nyska A, Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 30 (2002) 620-650.
- [4] Brewer M, Natural antioxidants: sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 10 (2011) 221-247.
- [5] Batey RG, Salmond SJ, Bensoussan A, Complementary and alternative medicine in the treatment of chronic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 7 (2005) 63-70.
- [6] Ferrucci LM, Bell BP, Dhotre KB, Manos MM, Terrault NA, Zaman A, Murphy RC, Vanness GR, Thomas AR, Bialek SR, Desai MM, Sofair AN, Complementary and alternative medicine use in chronic liver disease patients. *J Clin Gastroenterol* 44 (2010) e40-45.
- [7] Ghorbani A, Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Turkmen Sahra, north of Iran: (Part 1): General results. *J Ethnopharmacol* 102 (2005) 58-68.
- [8] Moradi-Afrapoli F, Asghari B, Saeidnia S, Hadjiakhoondi A, Dolatabadi R, Salehi P, Ajani Y, Mirjani M, Malmir M, Hamburger M, Yassa N, In vitro α -Glucosidase inhibitory activity of phenolic constituents from aerial parts of *Polygonum hyrcanicum*. *Daru* 20 (2012) 37.
- [9] Shaki F, Hosseini MJ, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J, Toxicity of depleted uranium on isolated rat kidney mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1820 (2012) 1940-1950.
- [10] Ferrucci LM, Bell BP, Dhotre KB, Manos MM, Terrault NA, Zaman A, Murphy RC, Vanness GR, Thomas AR, Bialek SR, Desai MM, Sofair AN, Complementary and alternative medicine use in chronic liver disease patients. *J Clin Gastroenterol* 44 (2010) e40-45.
- [11] Navarro VJ, Senior JR, Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 354 (2006) 731-739.
- [12] Moradi-Afrapoli F, Yassa N, Zimmermann S, Saeidnia S, Hadjiakhoondi A, Ebrahimi SN, Hamburger M, Cinnamoylphenethyl amides from *P. hyrcanicum* possess anti-trypanosomal activity. *Nat Prod Commun* 7 (2012) 753-755.
- [13] Kumar Mishra S, Singh P, Rath SK, Protective effect of quercetin on chloroquine-induced oxidative stress and hepatotoxicity in mice. *Malar Res Treat* (2013) 141734.
- [14] García-Mediavilla V, Crespo I, Collado PS, Esteller A, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ, González-Gallego J, The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *Eur J Pharmacol* 557(2007) 221-229.
- [15] Zhang H, Yu CH, Jiang YP, Peng C, He K, Tang JY, Xin HL, Protective effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *Plos One* 7 (2012) e46574.
- [16] Crespo I, García-Mediavilla MV, Almar M, González P, Tuñón MJ, Sánchez-Campos S, González-Gallego J, Differential effects of dietary flavonoids on reactive oxygen and nitrogen species generation and changes in antioxidant enzyme expression induced by proinflammatory cytokines in Chang Liver cells. *Food Chem Toxicol* 46 (2008) 1555-1569.

Research paper

Hepatoprotective effect of *Polygonum hyrcanicum* methanolic extract on the carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice

Fatemeh Moradi-Afrapoli¹, Fatemeh Shaki², Mahmoud-Reza Heidari¹,
Mehdi Seyedmiraee³, Ali Mandegary^{1,3*}

1. *Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology and Department of Pharmacology & Toxicology, School of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran*
2. *Department of Pharmacology & Toxicology, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran*
3. *Gastroenterology and Hepatology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran*

Received: 27 May 2015

Accepted: 20 June 2015

Abstract

Background and aim: Production of reactive oxygen species (ROS) and induction of oxidative stress are the main mechanisms of xenobiotics-induced liver injury. Carbon tetrachloride, an organic solvent, has been extensively used as an animal model of liver toxicity through production of free radicals. *Polygonum hyrcanicum*, Polygonaceae, is an endemic species which grows in north and northeast parts of Iran. Decoction of this plant has been traditionally used in northern parts of Iran, mainly Turkman Sahra, for alleviation of anemia, kidney stones and liver disorders. Considering the phytochemical properties of this plant and its traditional use, in this study the hepatoprotective effect of the aerial parts of *P. hyrcanicum* was evaluated in CCL4-induced hepatotoxicity in mice.

Methods: *P. hyrcanicum* was collected from Veresk region in Mazandaran province. Methanolic extract of the aerial parts was prepared using maceration at room temperature. Male albino mice weighing 23 ± 5 g were treated with different doses of *P. hyrcanicum* (500, 750 and 1000 mg/kg), N-acetylcystein (200 mg/kg, as positive control) and water (10 ml/kg, as negative control) by gavage for seven days. Two hours after the last dose, 0.5 ml/kg CCL4 was injected to mice intraperitoneally (i.p.) to induce liver toxicity. Twenty-four hours later, the animals were sacrificed and liver enzymes in the serum and lipid peroxidation in the liver samples were determined.

Results: CCL4 significantly increased the serum levels of ALT and AST and lipid peroxidation in liver samples. Treatment of mice with *P. hyrcanicum* for seven days decreased significantly the serum liver enzymes and liver lipid peroxidation.

Conclusion: We showed for the first time that methanolic extract of *P. hyrcanicum*, an Iranian endemic plant, has hepatoprotective properties in mice through inhibition of oxidative stress induced by oxidants. It is suggested that further studies on the fractions of the crude extract take place to determine the effective ingredient (s) and therapeutic mechanisms.

Keywords: Carbon tetrachloride, Hepatotoxicity, Lipid peroxidation, *Polygonum hyrcanicum*

Please cite this article as follows:

Moradi-Afrapoli F, Shaki F, Heidari MR, Seyedmiraee M, Mandegary A, Hepatoprotective effect of *Polygonum hyrcanicum* methanolic extract on the carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice. *Iran J Physiol Pharmacol* 1 (2017) 46-51.

*Corresponding author e-mail: alimandegary@kmu.ac.ir
Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>
E-mail: ijpp@phypha.ir