دراسة بيوكيميائية ونسيجية لتأثير الكيرسيتين عند الأرانب المعرضة للإجهاد التأكسدي

ط.ب باسل حمد [1] أ.م.د حسان حسن [2] أ.د وديع يعقوب شديد [3]

الملخص

يهدف البحث إلى تقييم تأثير إعطاء الكيرستين على مستوى الدهون في دم الأرانب وذلك من خلال دراسة الكوليسترول الكلي (TC) بالإضافة إلى التغيرات التشريحية المرضية في الأرانب التي أعطيت بيروكسيد الهيدروجين. استخدم في التجربة (21) أرنباً من الأرانب المحلية البالغة والتي تم تقسيمها إلى ثلاث مجموعات حيث جرعت المجموعة الأولى G1 (الشاهدة) ماء مقطر فقط، فيما جرعت المجموعة الثانية G2(10) مل بيروكسيد الهيدروجين وبتركيز1.5% بشكل يومي، فيما تم تجريع الحيوانات في المجموعة الثالثة G3(4) مل من مادة الكيرسيتين وبتركيز 30 ملغ/كغ مع (10) مل بيروكسيد الهيدروجين وبتركيز1.5 % بشكل يومي. تم قياس مستوى الكوليسترول الكلي (TC) واجراء التشريح المرضي عند كل المجموعات بعد 30 يوماً من بدء التجربة. أظهرت النتائج وجود فروقات معنوية عند مستوى الاحتمالية P<0.05 عند المقارنة بين المجموعة G3 من جهة ومجموعة G1 من جهة أخرى، بالإضافة إلى وجود فروقات معنوية عند المقارنة بين المجموعات G3 من جهة ومجموعة G2 من جهة أخرى وذلك لصالح المجموعة التي أعطيت الكرسيتين. فيما أظهرت نتائج التشريح المرضي حدوث العديد من التغيرات المجهرية في عينات الشرايين في المجموعة الثانية G2 والتي أعطيت بيروكسيد الهيدروجين لوحده، وقد كان من أبرز هذه التغييرات المشاهدة زيادة سماكة وترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة وتشكل الخلايا الرغوية، كما لوحظ أيضاً تقطع واصابة العديد من الألياف العضلية بالنخر، أما في المجموعة التي تم إعطاؤها الكيرسيتين الثالثة G3 فقد تم ملاحظة حدوث انخفاض في سماكة وعدم ترسب الدهون

في الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم ظهور الخلايا الرغوية. وعدم ملاحظة وجود نخر في الألياف العضلية. نستنتج من هذه الدراسة أن لإعطاء الكيرسيتين تأثير في خفض الـ (TC) وبالتالي لعب دوراً إيجابياً في استقلاب الدهون عند الأرانب

الكلمات المفتاحية: بيروكسيد الهيدروجين – الكيرسيتين – الكوليسترول الكلي – الخلايا الرغوية.

(1) طالب دراسات عليا (ماجستير)–اختصاص علم الحيوان– قسم وظائف الأعضاء–كلية الطب البيطري–جامعة حماة.

(2) أستاذ مساعد دكتور – قسم وظائف الأعضاء–كلية الطب البيطري–جامعة حماة.

(3) أستاذ مساعد دكتور – قسم التشريح المرضي – كلية الطب البيطري–جامعة حماة.

Study of Biochemical And Histological Effect of Quercetin in Rabbits Exposed to Oxidative Stress

Vet.Basel Hamad (1) Dr.HASSAN HASAN (2) Prof.Dr.wadea shadid (3

Abstract

This research aimed to evaluate the effect of giving quercetin on the level of lipids in the blood of rabbits by studying Total Cholesterol (TC) in addition to the pathological changes in Rabbits given hydrogen peroxide. In the experiment, (21) domestic adult rabbits were used, which were divided into three groups, where the first group G1 (control) was dosed with distilled water only, while the second group G2 was dosed with (10) ml of hydrogen peroxide at a concentration of 1.5% on a daily basis. While the animals in the 3rd group G3 were dosed with (4) ml of quercetin at a concentration of 30 mg / kg with (10) ml hydrogen peroxide at a concentration of 1.5% on a daily basis. The levels of total cholesterol (TC) were measured in all groups and the pathology was performed in day (30) of the experiment. The results showed significant differences at the Probability level P <0.05 compared between the G3 group and the G1 group in regard of the level of (TC), and between the G3 group and the G2 group for the benefit of the group that was given the quercetin. The results of the study showed that many microscopic changes occurred in the arterial samples in the second group (G2), which were given hydrogen peroxide alone. Among the most prominent of these changes was the increase in the thickness and deposition of fat in the tunica intima and the middle and the formation of foam cells, and it was also observed that cutting and necrosis of many muscle fibers. In the group that was given quercetin (G3), a decrease in thickness and non-deposition of lipids was observed in the tunica intima and medium and the absence of foamy cells, and not noticing the presence of necrosis in the muscle fibers. We conclude from this study that giving quercetin had an effect in lowering TC, and thus played a positive role in rabbit lipid metabolism.

Keywords: Quercetin, TC, Hydrogen Peroxide.

(1) Postgraduate student (Master in Zoology) – Department of physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, Syria.
(2) Assistant Professor, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, Syria.
(3) Assistant Professor In. Vet., Med. Hama University, Hama –Syria

المقدمة:Introduction

يتجه العالم إلى استعمال المواد الدوائية الطبيعية المستخلصة من النباتات ذات القدرة العلاجية والوقائية بعدما أظهر استخدام المواد الكيميائية أن له آثاراً جانبية سلبية تظهر على المدى الطويل. تعتبر الفلافونيدات واحدة من أهم المواد الفعالة المستخلصة من النباتات الطبية والمستعملة في علاج الكثير من الأمراض لما تملكه من قدرة عالية على العمل كمواد مضادة للأكسدة لمقاومة فعل الجذور الحرة التي تنتجها العوامل الممرضة، ومادة الكيرسيتين واحدة من فئة الفلافونيدات التي تدعى بالفلافونول (Flavanols) والتي تشكل العمود الفقري للعديد من الفلافونيدات (Madhavan *et al.*,2009). كما تعد أهم أنواع الفلافونيدات ذات العلاقة الوثيقة بالأمراض القلبية بشكل خاص والعديد من الأمراض الأخرى التي قد تصيب الجسم إذ أن أهم الخواص الطبيعية لمادة الكيرسيتين قدرتها على العمل كمضاد للأكسدة من خلال معادلة الجذور الحرة وتخليص الجسم من أثارها الضارة (Hubbard *et al.*,2006). وقد اجتذب النشاط المضاد للأكسدة للفلافونيدات الكثير من الاهتمام فيما يتعلق بدورها المحتمل في الوقاية من الأمراض المزمنة المرتبطة بالأكسدة مثل مرض القلب الإقفاري ومرض السكري (Hollman et al., 1997). فقد ثبت أن للكيرسيتين تأثيرات مضادة للأكسدة قوية جداً في منع موت الخلايا البطانية التي تسببها المؤكسدات (Choi *et al.*,2003). بالإضافة إلى ذلك يعد الكيرسيتين أحد مضادات الأكسدة القوية بالمقارنة مع المواد الغذائية الأخرى المضادة للأكسدة مثل فيتامين C وفيتامين E والبيتا كاروتين (Rice-Evans *et al.*,1995). إن تناول الطعام المحتوي على الفلافونيد قد يترافق مع انخفاض مخاطر الإصابة بأمراض القلب التاجية وفرط كوليسترول الدم وتصلب الشرايين وفشل القلب (Hertog *et al.*,1993).

لقد أظهر الكيرسيتين تأثيرات تثبيطيه قوية على التعديل التأكسدي للبروتين الدهني منخفض الكثافة LDL في المختبر (Naderi *et al.*,2003). حيث أن التعديل التأكسدي لـ LDL يلعب دوراً محورياً في تطور تصلب الشرايين (Steinberg *et al.*,1989). وقد وجد أن للكيرسيتين بعض الأثار الخافضة لسكر الدم أي أنه يعمل كمضاد لداء السكر (Vessal *et al.*,2003)، وذلك عن طريق الحد من الإجهاد التأكسدي وتلف خلايا البنكرياس في مرض السكر التجريبي (Coskun *et al.*,2005). إذ أن مادة الكيرسيتين تمتلك العديد من الفوائد العلاجية لصحة الإنسان فهي ذات فائدة في حماية القلب والأوعية الدموية ومضادة للسرطان ومضادة للأكسدة ومضادة لداء السكر ومضادة لتصلب الشرايين ومضادة للالتهابات كما أنها يمكن أن تستعمل كمكمل غذائي (Verhoeyen *et al.*,2002).

تهدف الدراسة الحالية إلى معرفة تأثير الكيرسيتين على استقلاب (TC) في الدم عند الأرانب ومراقبة التغييرات التشريحية المرضية في جدار الأبهر المرافقة له.

مواد البحث وطرائقه :Material and Methods

- حيوانات الدراسة: أجريت الدراسة في مخابر كلية الطب البيطري في جامعة حماة حيث تم تربية 21 أرنب من الأرانب المحلية ذات أعمار تتراوح بين 7- 8 أشهر لمدة 30 يوم. تم توفير الظروف الملائمة من حيث الإضاءة والتهوية الجيدة، وأعطيت الحيوانات عليقة قياسية مع توفر الماء بشكل حر.
- تصميم التجربة:

تم تجريع الحيوانات فموياً بمادة الكيرسيتين وإعطاء بيروكسيد الهيدروجين كمادة مؤكسدة عن طريق الفم أيضاً لمدة (4) أسابيع وذلك بعد تقسيم الحيوانات عشوائياً إلى ثلاث مجموعات متساوية بالعدد (7 حيوانات لكل مجموعة) تم معاملتها على النحو التالي:

I. مجموعة الشاهد(G1): تم تجريع الحيوانات 4 مل من الماء المقطر وبشكل يومي
II. مجموعة المعاملة الأولى(G2): تم تجريع الحيوانات 10 مل بيروكسيد الهيدروجين وبتركيز 1.5% بشكل يومي.
III. مجموعة المعاملة الثانية (G3): تم تجريع الحيوانات 4 مل من مادة الكيرسيتين وبتركيز 30 ملغ/كغ مع 10 مل بيروكسيد الهيدروجين وبتركيز 1.5 % بشكل يومي.

- معاملة عينات الدم: في اليوم 30 أجري سحب عينات الدم من القلب مباشرة، ثم وضعت عينات الدم في انابيب غير حاوية على مانع تخثر وتم تثفيلها للحصول على المصل. تم وضع الامصال في أنابيب إبندروف ثم فحصت على جهاز السبيكتروفوتومتر لمعرفة تراكيز الكوليسترول الكلي.
- الاختبارات البيوكيميائية المجراة على العينات المصلية:

تم قياس مستوى TC في مصل الدم باستخدام عتيدة تحليل (Kit) وفقا لطريقة (Richmond,1973) وهي طريقة إنزيمية تعتمد على قياس شدة اللون وذلك وفق

$$\text{Cholesterol esters} + H_2O \xrightarrow{\text{Cholesterol esterase}} \text{Cholesterol} + \text{Fatty acid}$$

$$\text{Cholesterol} + 1/2\ O2 + H_2O \xrightarrow{\text{Cholesterol oxidase}} \text{Cholestenone} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4-Aminoantipyrine} + \text{Phenol} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{Quinoneimine} + 4\ H_2O$$

المعادلة التالية:

وبعدها قراءة العينات بواسطة جهاز الطيف الضوئي عند طول موجة قدرها (nm500) وحساب تركيز TC وفق المعادلة التالية:

$$\text{Cholesterol} \frac{\text{A sample}}{\text{A standard}} \times \text{C standard}$$

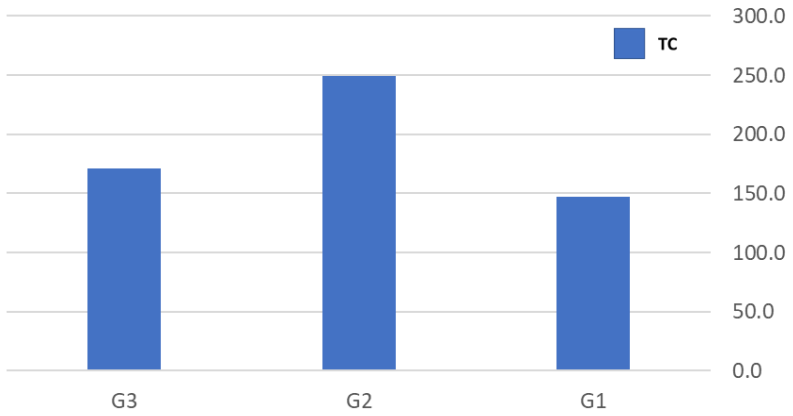
- **تحضير المقاطع النسيجية من العينات:**

تم اجراء التشريح المرضي في اليوم (30) من التجربة، حيث تم تحضير المقاطع النسيجية من الشريان الأبهر لأرانب التجربة وصباغتها حسب (Luna, 1968).

النتائج والمناقشة:

أولاً: تأثير الكيرسيتين في الكولستيرول الكلي TC في مصل الدم عند مجموعات أرانب التجربة:

بينت نتائج الدراسة أن للكيرسيتين تأثير خافض لمستوى TC في مصل الدم، حيث لوحظ وجود فروق كانت معنوية عند($P<0.05$) في متوسطات قيم تركيز TC في المجموعة G3 (30 مغ/كغ) مقارنة مع المجموعة G2 التي لم تعطى الكيرسيتين كما هو موضح في المخطط رقم (1)



المخطط رقم (1) يظهر قيم تركيز TC في المصل عند مجموعات أرانب التجربة مقدرة بالـ mg/dl

أشارت نتائج الدراسة أن استخدام الكيرسيتين بتركيز (30) ملغ/كغ في المجموعة G3 قد أحدث انخفاضاً معنوياً في مستوى TC مقارنة مع المجموعة التي أعطيت بيروكسيد الهيدروجين لوحده G2–1).

واتفقت النتائج مع: (Kamada *et al.*, 2005) عند الأرانب المحدث عندها فرط كوليسترول تجريبي وتم اعطائها كيرسيتين بتركيز 1ملغ/كغ لمدة 30 يوماً، وكذلك (Bhaskar *et al.*, 2013) الذين أعطوا الكيرسيتين بتركيز 25ملغ/كغ لمدة 90 يوم عند الأرانب المصابة بفرط كوليسترول الدم تجريبياً. وتتفق أيضاً مع (Pashevin *et al.*, 2011) الذين أعطوا الكيرسيتين علاجياً بتركيز 15 ملغ/كغ عند الأرانب التي كانت تعاني من فرط كوليسترول خلال فترتين 4–8 أسابيع.

يعد مختزلة 3–هيدروكسي–3–ميثيل جلوتاريل تميم الإنزيم أ Hydroxy–3–methylglutaryl–CoA–3 reductas(HMG–COA) الإنزيم المحدد لمعدل تخليق الكولستيرول والركيزة التحفيزية لهذا الإنزيم تولد الميفالونات وهي المادة الاساسية في

تخليق الكولستيرول. ويحدث انخفاض نشاط أنزيم (HMG–COA) بشكل طبيعي تحت شروط ارتفاع الكولستيرول. يمكن أن يرجع دور الكيرسيتين في خفض مستوى الكولستيرول إلى تثبيط نشاط إنزيم (HMG–COA) الكبدي من خلال نشاطه الخافض لكوليسترول الدم.

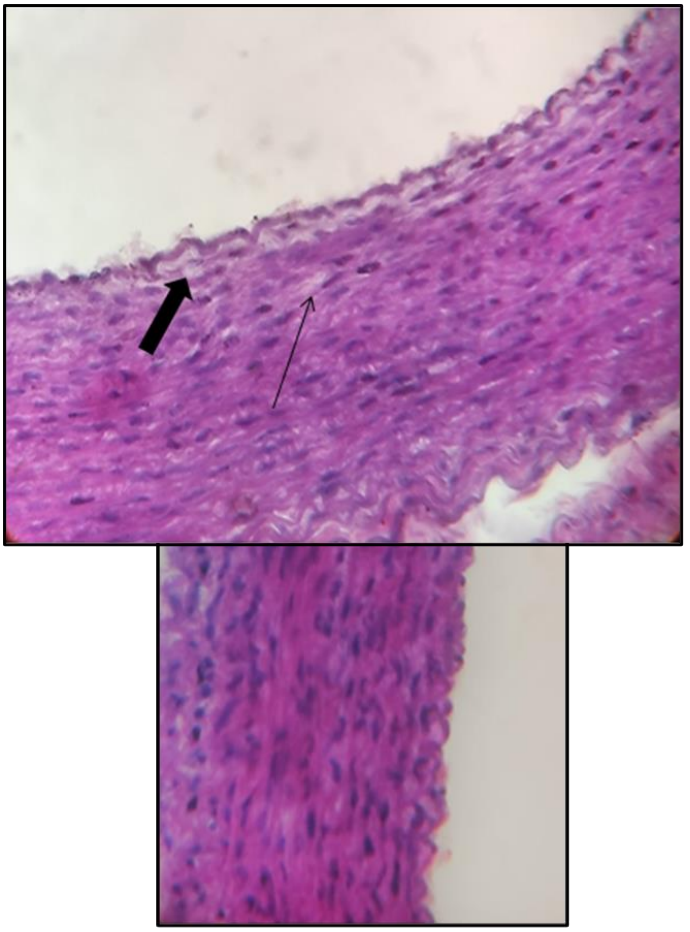
تعد مضادات الأكسدة ماسحة للجذور الحرة مثل الكيرسيتين والتي أدت إلى حفض الاجهاد التأكسدي وتحسن عملية الاستقلاب في حالة ارتفاع كوليسترول الدم المستحث بواسطة الاجهاد التأكسدي، وإن جميع الفلافونيدات أظهرت نتائج مذهلة في استقلاب الكولستيرول في أثناء ارتفاع كوليسترول الدم عند حيوانات التجربة وتثبط نشاط إنزيم (HMG–COA) وإنزيم ACAT كمخلقات للكوليسترول (Kenawy *et al.*, 2015)

ثانياً: التغييرات المرضية:

1. المجموعة الأولى G1 (الشاهد السلبي): عند دراسة الشرائح النسيجية للشريان الابهر لدى أفراد هذه المجموعة لوحظ انتظام البطانة والخلايا (صورة 3) في معظم المقاطع المدروسة.

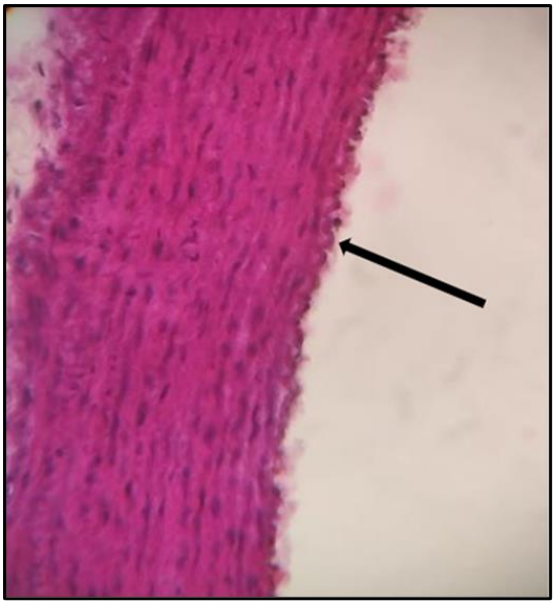
صورة (1) المجموعة(G1): الشريان الأبهر في مجموعة الشاهد، يلاحظ انتظام خلايا البطانة.

2. المجموعة G2: لوحظ عند الدراسة المجهرية للمقاطع النسيجية للشريان الأبهر والتي أعطيت بيروكسيد الهيدروجين لوحده لمدة 30 يوماً ترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة ووجود بعض الخلايا الرغوية في الطبقة البطانية كما لوحظ زيادة سماكة



الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم انتظامها.

صورة (2) المجموعة (G2): ترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة (سهم رفيع)، وجود العديد من الخلايا الرغوية في الطبقة البطانية (سهم عريض).



3. المجموعة 3G: من خلال الدراسة المجهرية للشرائح النسيجية للشريان الأبهر في المجموعة التي تلقت الكيرسيتين بتركيز 30 مغ/كغ، لوحظ انخفاض في سماكة الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم ظهور الخلايا الرغوية وغياب الترسبات الدهنية في الغلالة الباطنة والمتوسطة وانتظام الالياف العضلية.

الصورة (3) المجموعة (G3): عدم وجود خلايا رغوية، وانتظام الألياف العضلية.

أظهرت نتائج الدراسة حدوث العديد من التغيرات المجهرية في عينات الخزعات النسيجية للشرايين من المجموعة الثانية والتي اعطيت بيروكسيد الهيدروجين لوحده. وقد كان من أبرز التغييرات المشاهدة زيادة سماكة الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم انتظام البطانة

وتشكل الخلايا الرغوية، بالإضافة إلى ترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة، كما لوحظ أيضاً تقطع واصابة العديد من الألياف العضلية بالنخر.

وتوافقت هذه النتائج مع العديد من الأبحاث التي تم اجراؤها على حيوانات تجارب أحدث عندها تصلب شرايين تجريبي (Li et al., 2020; Biplav et al.,2018; Widowati et al., 2013;; Wu et al., 2019). ويمكن أن يُعزى حدوث هذه التغيرات الى الإجهاد التأكسدي والذي يعد من الاسباب الرئيسية لتصلب الشرايين وتلف الأوعية الدموية، حيث تقوم الانواع الأوكسيجينية التفاعلية ROS بزيادة انتاج الميلوبيروكسداز MPO (Nicholls and Hazen, 2005). وهو الإنزيم الذي يقوم بأكسدة البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL الى البروتين الدهني منخفض الكثافة المؤكسد oxLDL (Wang et al.,2007). كما تقوم الانواع الأوكسيجينية التفاعلية ROS بزيادة مستوى إنزيم أكسيجيناز الشحمي Lipoxygenase LOX (Xu et al., 2013). والذي يلعب دوراً رئيسياً في امتصاص oxLDL، حيث أن البلاعم تمتص oxLDL وتتحول الى خلايا رغوية مما يؤدي الى سماكة الطبقة الباطنة والعضلية في الشرايين (Hinagata et al., 2006). ويمكن ان يزداد امتصاص البلاعم لـ oxLDL بزيادة مستوى إنزيم LOX (Schaeffer et al., 2009).

أما في المجموعات التي تم إعطاؤها الكيرسيتين فقد تم ملاحظة حدوث انخفاض في سماكة الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم ظهور الخلايا الرغوية، عدم ترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة، مع انتظام للألياف العضلية وعدم وجود نخر فيها. ويمكن أن تعود قدرة الكيرسيتين على منع تطور تصلب الشرايين الى عدة أسباب وأهمها هو منع أكسدة البروتينات الدهنية حيث تعتبر هذه المرحلة هي الأولى في التصلب الشرياني، ويتجلى هذا التأثير من خلال نشاط الكيرسيتين المضاد للأكسدة وذلك من خلال رفع مستوى الأنزيمات المضادة للأكسدة SOD و CAT و GSH وبالتالي منع بيروكسدة

الدهون والتقليل من مستويات المالونالدهيد MDA (Chen et al., 2017; Akkoyun et al., 2016; Nabavi et al., 2012; Hu et al., 2015) . وكذلك التقليل من نشاط الأنزيمات المؤكسدة MPO و COX و NOX حيث تشارك هذه الانزيمات في تكاثر خلايا العضلات الملساء وإنتاج ROS وأكسدة LDL (Bhaskar et al., 2011). وهذا ما أكدته العديد من الدراسات، مما يشير الى الفعالية المضادة للإكسدة وبالتالي انخفاض تولد أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS وانخفاض ترسب الدهون (Bhaskar et al., 2011; Xue et al., 2017).

يعزز الكيرسيتين تدفق الكولستيرول من خلال زيادة تنظيم نشاط ABCA1 المرتبط بشكل وثيق بعملية النقل العكسي للكوليسترول (Cui et al., 2017). وذلك من خلال خفض مستوى نشاط PCSK9. وذلك عن طريق تنشيط LXRa و PPARY مما يعزز من عملية تدفق الكولستيرول من البلاعم وتثبيط تشكيل الخلايا الرغوية ومنع تطور تصلب الشرايين (Lu et al., 2016; Sun et al., 2015; Mbikay et al., 2014).

وبالتالي فإن الكيرسيتن يقلل من تشكيل لويحات التصلب الشرياني ويقلل من ترسب الدهون وتشكل الخلايا الرغوية ورفع كمية الياف الكولاجين من خلال زيادة مستوى نشاط ABCA1 و PPARY و LXRa وخفض مستوى نشاط PCSK9 ، بالإضافة الى ورفع مستوى IL-10 وخفض مستوى IL-6 و TNF-a (Li et al.,2020).

الاستنتاجات:

يستنتج من هذه الدراسة أنه إعطاء الكيرسيتين كان له تأثير في خفض الـ (TC) ولعب دوراً إيجابياً في استقلاب الدهون في الدم عند الأرانب. كذلك أظهر التجريع الفموي بالكيرسيتين نتائج جيدة على مستوى التغييرات التشريحية المرضية في الشريان الأبهر وذلك من خلال التخفيف من آثار التصلب الشرياني.

التوصيات:

1. اجراء دراسة لتأثير الكيرستين على معايير أخرى مثل الأنزيمات الكبدية.
2. دراسة الجرعات المطلوبة من الكيرسيتين لوقاية الإنسان من التصلب الشرياني.
3. اجراء دراسات نسيجية على أعضاء أخرى مثل الكبد.

- **المراجع:**

1. Akkoyun, D. C., Akyuz, A., Dogan, M., Erboga, M., Aktas, C., Caglar, V., ... & Gurel, A. (2016). Quercetin Inhibits Heart Injury in Lipopolysaccharide-induced Endotoxemic Model by Suppressing the Effects of Reactive Oxygen Species. Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol, 38, 183-188.
2. Bhaskar, S., Kumar, K. S., Krishnan, K., & Antony, H. (2013). Quercetin alleviates hypercholesterolemic diet induced inflammation during progression and regression of atherosclerosis in rabbits. Nutrition, 29(1), 219-229.
3. Bhaskar, S., Kumar, K. S., Krishnan, K., & Antony, H. (2013). Quercetin alleviates hypercholesterolemic diet induced inflammation during progression and regression of atherosclerosis in rabbits. Nutrition, 29(1), 219-229.
4. Biplav, S., Sindhura, G., & SHIVALINGE, G. K. (2018). To evaluate the anti-atherosclerotic potential of quercetin in alloxan-induced diabetic rats fed with high-fat diet. Asian J Pharm Clin Res, 11(3), 379-383.

5. Chen, B. H., Park, J. H., Ahn, J. H., Cho, J. H., Kim, I. H., Lee, J. C., ... & Park, S. M. (2017). Pretreated quercetin protects gerbil hippocampal CA1 pyramidal neurons from transient cerebral ischemic injury by increasing the expression of antioxidant enzymes. Neural regeneration research, 12(2), 220.
6. Choi, E. J., Chee, K. M., & Lee, B. H. (2003). Anti-and prooxidant effects of chronic quercetin administration in rats. European Journal of Pharmacology, 482(1-3), 281-285.
7. Coskun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., & Oter, S. (2005). Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β-cell damage in rat pancreas. Pharmacological research, 51(2), 117-123.
8. Cui, Y., Hou, P., Li, F., Liu, Q., Qin, S., Zhou, G., ... & Guo, S. (2017). Quercetin improves macrophage reverse cholesterol transport in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat diet. Lipids in health and disease, 16(1), 1-7.
9. Hertog, M. G., Feskens, E. J., Kromhout, D., Hollman, P. C. H., & Katan, M. B. (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. The lancet, 342(8878), 1007-1011.
10. Hinagata, J. I., Kakutani, M., Fujii, T., Naruko, T., Inoue, N., Fujita, Y., ... & Sawamura, T. (2006). Oxidized LDL receptor LOX-1 is involved in neointimal hyperplasia after balloon arterial injury in a rat model. Cardiovascular research, 69(1), 263-271.
11. Hollman, P. C.; Vd Gaag, M.; Mengelers, M. J.; Van Trijp, J. M.; De Vries, J. H. and Katan, M. B. (1996). Absorption and disposition kinetics of the dietary antioxidant quercetin in man. Free Radic. Biol. Med., 21: 703-707 .8.
12. Hu, J., Yu, Q., Zhao, F., Ji, J., Jiang, Z., Chen, X., ... & Yan, M. (2015). Protection of Quercetin against Triptolide-induced

apoptosis by suppressing oxidative stress in rat Leydig cells. Chemico-Biological Interactions, 240, 38-46.

13. Hubbard, G.P.; Wolffram, S. and de Vos, R. (2006). Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelets aggregation and essential components of collagenstimulated platelet activation pathway in man: A pilot study. Br. J. Nutr.,96(3):428-8 .
14. Kamada, C., da Silva, E. L., Ohnishi-Kameyama, M., Moon, J. H., & Terao, J. (2005). Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. Free radical research, 39(2), 185-194.
15. Kenawy, M. E., Khamis, A. A., Salama, A. F., & Mohamed, T. M. (2015).The role of Quercetin and Apigenin for attenuating hypercholesterolemia.
16. Li, S. S., Cao, H., Shen, D. Z., Chen, C., Xing, S. L., Dou, F. F., & Jia, Q. L. (2020). Effect of Quercetin on Atherosclerosis Based on Expressions of ABCA1, LXR-α and PCSK9 in ApoE-/-Mice. Chinese journal of integrative medicine, 26(2), 114-121.
17. Lu, Y., & Jia, Y. P. (2016). Quercetin upregulates ABCA1 expression through liver X receptor alpha signaling pathway in THP-1 macrophages. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 20(18), 3945-3952.
18. Luna, L. G. (Ed.). (1968). Manual of histologic methods of the armed forces institute of pathology. McGraw-Hill.
19. Madhavan P.N.; Nair, L.; Zainulabedin, M.; Saiyed; Nimisha H. ;Gandhi and Ramchand, C.N. (2009). The flavonoid, quercetin, inhibits HIV-1 infection in normal peripheral blood mononuclear cells. Am. J. Infec. Dis., 5 (2): 142-148 .
20. Mbikay, M., Sirois, F., Simoes, S., Mayne, J., & Chrétien, M. (2014). Quercetin-3-glucoside increases low-density lipoprotein receptor (LDLR) expression, attenuates proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) secretion, and stimulates LDL uptake

by Huh7 human hepatocytes in culture. FEBS open bio, 4, 755-762.

21. Nabavi, S. M., Nabavi, S. F., Eslami, S., & Moghaddam, A. H. (2012). In vivo protective effects of quercetin against sodium fluoride-induced oxidative stress in the hepatic tissue. Food Chemistry, 132(2), 931-935.
22. Naderi, G. A., Asgary, S., Sarraf-Zadegan, G. N., & Shirvany, H. (2003). Anti-oxidant effect of flavonoids on the susceptibility of LDL oxidation. In Vascular Biochemistry (pp. 193-196). Springer, Boston, MA.
23. Nicholls, S. J., & Hazen, S. L. (2005). Myeloperoxidase and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 25(6), 1102-1111.
24. Pashevin, D. A., Tumanovska, L. V., Dosenko, V. E., Nagibin, V. S., Gurianova, V. L., & Moibenko, A. A. (2011). Antiatherogenic effect of quercetin is mediated by proteasome inhibition in the aorta and circulating leukocytes. Pharmacological Reports, 63(4), 1009-1018.
25. Rice-evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., & Pridham, J. B. (1995). The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. Free radical research, 22(4), 375-383.
26. Richmond, W. (1973). Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin. Chem., 20, 470-475..
27. Schaeffer, D. F., Riazy, M., Parhar, K. S., Chen, J. H., Duronio, V., Sawamura, T., & Steinbrecher, U. P. (2009). LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. Journal of lipid research, 50(8), 1676-1684.
28. Steinberg, D., Carew, T. E., Fielding, C., Fogelman, A. M., Mahley, R. W., Sniderman, A. D., & Zilversmit, D. B. (1989).

Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation, 80(3), 719-723.

29. Sun, L., Li, E., Wang, F., Wang, T., Qin, Z., Niu, S., & Qiu, C. (2015). Quercetin increases macrophage cholesterol efflux to inhibit foam cell formation through activating PPARγ-ABCA1 pathway. International journal of clinical and experimental pathology, 8(9), 10854.
30. Verhoeyen, N.E.; Bovy, A.; Collins, G.; Muir, S.; Robinson, S.; De Vos, C.H. and colliver, S.(2002).Increasing antioxidant levels in tomatoes through modification of the flavonoid biosynthetic pathway. J. Exp. Bot. 53(377): 2099-2106.
31. Vessal, M., Hemmati, M., & Vasei, M. (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 135(3), 357-364.
32. Wang, J., Xing, Y., Ma, C., Li, S., Li, Z., Gao, Y., & Nong, Y. (2007). Clinical correlation between myeloperoxidase and acute coronary syndrome. Journal of Geriatric Cardiology, 4(4), 209-12.
33. Widowati, W., Ratnawati, H., Mozefis, T., Pujimulyani, D., & Yelliantty, Y. (2013). Hypolipidemic and antioxidant effects of black tea extract and quercetin in atherosclerotic rats. International Journal of Medical Science and Engineering, 7(10), 153-160.
34. Wu, D. N., Guan, L., Jiang, Y. X., Ma, S. H., Sun, Y. N., Lei, H. T., ... & Wang, Q. F. (2019). Microbiome and metabonomics study of quercetin for the treatment of atherosclerosis. Cardiovascular diagnosis and therapy, 9(6), 545
35. Xu, S., Ogura, S., Chen, J., Little, P. J., Moss, J., & Liu, P. (2013). LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. Cellular and Molecular Life Sciences, 70(16), 2859-2872.

36. Xue, F., Nie, X., Shi, J., Liu, Q., Wang, Z., Li, X., ... & Wang, Y. D. (2017). Quercetin inhibits LPS-induced inflammation and ox-LDL-induced lipid deposition. Frontiers in pharmacology, 8, 40.