DOI: 10.48305/jims.v44.i877.2267

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و چهارم/شماره‌ی ۸۷۷/هفته‌ی چهارم مهر ۱۴۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۱۹ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۰۶ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۷/۳۰

فرآورده‌ی خوراکی تخم کتان: راهکاری مؤثر برای کاهش پاسخ‌های التهابی آسم در مدل *in vivo*

محبوبه ایرانی[۱]، اکرم عالم‌باقری[۲]، بهناز کرامتیان[۳]، فاطمه جعفری[۳]، حانیه کشف رودی[۳]، آمنه امیدی[۴]، سمیه اسماعیلی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آسم، یک بیماری التهابی ریه می‌باشد که شیوع آن رو به افزایش است. در طب سنتی استفاده از دانه کتان برای سرفه‌های مزمن و تنگی نفس توصیه شده است. لذا هدف اصلی این مطالعه، فرموله کردن فرآورده خوراکی تخم کتان و بررسی اثر آن بر آسم القا شده توسط اوالبومین در مدل حیوانی بود.

روش‌ها: در ابتدا فرآورده خوراکی تخم کتان فرموله و کنترل کیفی شد. سپس سه دوز از سوسپانسیون بدست آمده شامل $g.kg^{-1}$ ۰/۶۷، ۱/۳۴ و ۲ در موش‌های نژاد Balb/c آسمی به صورت گاواژ تجویز شد. سپس فاکتورهای مختلف از قبیل میزان التهاب، سطح سیتوکین‌های IL-13, IL-33, IL-5 و ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های گابلت و ترشحات موکوس بررسی و ارزیابی هیستوپاتولوژیکی مجاری هوایی ریه با رنگ‌آمیزی E&H و PAS انجام شد.

یافته‌ها: سوسپانسیون تخم کتان با دوز $g.kg^{-1}$ ۲ اثربخشی مناسب داشته و نتایج آزمون‌های کنترل کیفیت و پایداری در محدوده استاندارد می‌باشد. این محصول میزان التهاب و سطح اینترلوکین-۱۳ و ۳۳ و ائوزینوفیل‌ها را به صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل در موش آسمی کاهش داده است. همچنین اینفیلتراسیون سلول‌های التهابی، هایپرپلازی سلول‌های گابلت و ترشحات موکوس نیز به میزان قابل توجهی کاهش پیدا کرده است.

نتیجه‌گیری: فرآورده خوراکی تخم کتان، با توجه به کاهش سطح سیتوکین‌های مرتبط با سلول Th2، تعداد ائوزینوفیل‌ها و بهبود ضایعات التهابی و عدم مشاهده ادماتوز، در مقایسه با دگزامتازون در مدل حیوانی آسم ناشی از اوالبومین می‌تواند به عنوان یک مکمل گیاهی برای کارآزمایی بالینی بیماری آسم بررسی گردد.

واژگان کلیدی: طب سنتی؛ کتان؛ اختلالات تنفسی؛ دگزامتازون؛ مدل حیوانی

ارجاع: ایرانی محبوبه، عالم‌باقری اکرم، کرامتیان بهناز، جعفری فاطمه، کشف‌رودی حانیه، امیدی آمنه، اسماعیلی سمیه. **فرآورده‌ی خوراکی تخم کتان: راهکاری مؤثر برای کاهش پاسخ‌های التهابی آسم در مدل *in vivo*.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۷۷): ۲۲۶۷- ۲۲۷۵.

مقدمه

آسم، یک بیماری مزمن تنفسی می‌باشد که شیوع آن رو به افزایش است. این بیماری بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). در این بیماری، التهاب و تنگ شدن راه‌های هوایی در واکنش به آلرژن‌ها و عوامل بیماری‌زا مشاهده می‌گردد. حملات آسمی منجر به سرفه، خس خس و تنگی نفس می‌شود (۲). جهت درمان این بیماری از داروهای آگونیست بتا-۲، گلوکوکورتیکوئیدها و برونکودیلاتورهای آنتی‌کولینرژیک استفاده می‌شود (۳). با توجه به شیوع بالا، عدم پذیرش صحیح درمان توسط بیماران و به علت عوارض این داروها، امروزه تحقیقات زیادی در جهت یافتن درمان‌هایی با اثربخشی بهتر و عوارض کمتر درحال انجام است. بررسی منابع طب سنتی برای یافتن داروهای مؤثرتر و با عوارض جانبی کمتر که بتواند جایگزین مناسبی برای داروهای فعلی باشد مفید به نظر می‌رسد. در منابع طب سنتی ایران، گیاهان دارویی برای درمان بیماری‌های تنفسی معرفی شده است.

یکی از این گیاهان، کتان با نام علمی *Linum usitatissimum* L. می‌باشد که دارای طبیعت گرم و خشک است. دانه آن جهت تنقیه سینه،

۱- دکترای تخصصی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- دکترای تخصصی، اداره فرآورده‌های طبیعی، سازمان غذا و دارو، تهران، ایران
۳- کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- دکترای تخصصی، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۵- دکترای تخصصی، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: سمیه اسماعیلی: دکترای تخصصی، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
Email: sesmaeili@sbmu.ac.ir

نضج، درد سینه، سرفه و دانه بریان‌شده جهت سرفه رطوبی کاربرد داشته است (٤). جوشانده تخم کتان و لعاب آن، منضج و ملین معرفی شده است و فرمولاسیون‌های مختلفی از این گیاه از جمله لعوق دانه آن با عسل وجود دارد که در بیماری‌های ریوی کاربرد دارد (٥). این گیاه دارای اثرات متنوع بیولوژیکی از جمله اثرات ضدالتهابی، ضد دردی، آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتری و ضدسرطانی نیز می‌باشد (٦–٨). تخم کتان که در طب سنتی در درمان بیماری‌های ریوی استفاده می‌شود، تاکنون اثر ضد آسمی آن در مطالعات بالینی و حیوانی گزارش نشده است (٩). مدل‌سازی آسم در موش‌ها، از طریق ایمن‌سازی با پروتئین اوالبومین (Ovalbumin) OVA و ادجولنت آلوم، یکی از روش‌های استاندارد و ابزاری ارزشمند برای ارزیابی پیش‌بالینی عوامل درمانی بالقوه برای آسم می‌باشد (١٠)، در این مطالعه استفاده گردید. با توجه به موارد فوق هدف این مطالعه، تهیه فرمولاسیون خوراکی تخم کتان و بررسی اثر آن بر آسم القا شده توسط اوالبومین در مدل حیوانی بود.

روش‌ها

کنترل کیفیت تخم کتان:

دو نمونه از تخم کتان قهوه‌ای تهیه گردید و کنترل کیفیت آنها شامل تعیین مقدار مواد خارجی، درصد خاکستر تام، آب و مواد فرار، ضریب تورم، و محتوای میکروبی طبق روش‌های ذکر شده در فارماکوپه (British pharmacopeia) BP (١١) و مقدار موسیلاژ طبق روش فارماکوپه گیاهی ایران (١٢) با ٣ بار تکرار انجام گردید.

تهیه‌ی فرآورده خوراکی کتان:

مطابق منابع طب سنتی با اندکی تغییر از روش زیر برای تهیه فرمولاسیون خوراکی استفاده گردید (٤، ٥). ٥ گرم تخم کتان قهوه‌ای (نمونه٢ با کد هرباریومی HMS-529) نیم کوب کرده و با ٥٠٠ میلی‌لیتر آب مقطر به مدت ٢٠ دقیقه جوشانده شد. جوشانده صاف و به مخلوط حاصل ٠، ٩٠ عسل، سدیم بنزوات و ٦ پتاسیم سوربات اضافه شد. درصد اجزاء در فرآورده خوراکی حاصل به ترتیب ١٦، ٣٠، ٠/٥ و ٠/٢ می‌باشد.

کنترل کیفیت فرآورده خوراکی کتان:

خصوصیات ظاهری فرآورده شامل رنگ، بو، طعم و شکل ظاهری بررسی شد. آزمون‌های کنترل کیفیت شامل اندازه‌گیری pH، ویسکوزیته، دانسیته، باقیمانده خشک، ارزیابی انسداد سرپوش، تعیین مقدار موسیلاژ، ارزیابی تبلور (کریستالیزه شدن) و محتوای میکروبی انجام شد. برای بررسی پایداری این آزمون‌ها، در زمان‌های ١، ٢ و ٣ ماهه نیز انجام شد.

بررسی اثربخشی فرآورده خوراکی تخم کتان بر مدل آسم حیوانی

از موش‌های سوری ماده با نژاد Balb/c استفاده گردید و دستورالعمل اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. موش‌ها در رطوبت و دمای استاندارد و چرخه‌ی ١٢ ساعت تاریکی روشنایی با دسترسی به یک رژیم غذایی استاندارد و کافی نگهداری شدند. جهت بررسی فرآورده گاواژ ٠/٣، ٠/٢، ٠/١ میلی‌لیتر معادل $g.kg^{-1}$ ٢، ١/٣٤، ٠/٦٧ برای وزن ٢٥ گرم در نظر گرفته شد. ٦٣ سر موش به طور تصادفی به ٩ گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه شاهد (Sham): دریافت‌کننده‌ی PBS (Phosphate buffered saline) گروه کنترل منفی (Control): آسمی شده با OVA بدون درمان گروه کنترل مثبت (Dexamethasone): آسمی شده با OVA و درمان با دگزامتازون به صورت گاواژ ٠/٢ میلی‌لیتر با دوز 1–٥mg.kg.

سه گروه تست (K): آسمی شده با OVA و درمان با فرآورده خوراکی کتان با حجم ٠/٣، ٠/٢، ٠/١ میلی‌لیتر

سه گروه تست (P): آسمی شده با OVA و درمان با پایه فرآورده (شربت عسل ٣٠ درصد) با حجم ٠/٣، ٠/٢، ٠/١ میلی‌لیتر.

نحوه‌ی قربانی کردن موش‌ها، با کتامین زایلازین بود. پس از ٩ روز تجویز از هر گروه، ٣ سر موش برای گرفتن مایع لاواژ برونکوآلوئولار (Balf) و ٤ سر برای تهیه مقاطع هیستوپاتولوژیکی استفاده شد. شمارش ائوزینوفیل‌ها در بالف (Balf) موش‌ها، تهیه مقطع هیستوپاتولوژیکی از مجاری هوایی ریه با رنگ‌آمیزی E&H و PAS (Periodic Acid Schiff)، اندازه‌گیری سطح سایتوکاین‌های اینترلوکین-٣٣ (IL-33)، اینترلوکین-١٣ (IL-13) و اینترلوکین-٥ (IL-5) در Balf ریه انجام شد.

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و پس از آن از آزمون Tukey post hoc برای مقایسه‌ی داده‌ها بین گروه آزمون و کنترل استفاده شد. تمامی داده‌های ارائه شده در این مطالعه به صورت میانگین ± انحراف معیار درج شدند.

یافته‌ها

نتایج کنترل کیفیت تخم کتان شامل تعیین مقدار مواد خارجی، درصد خاکستر تام، آب و مواد فرار، ضریب تورم و مقدار موسیلاژ در جدول ١ آورده شده است. مطابق معیارهای فارماکوپه گیاهی ایران (١٢) و BP (١١) نتایج آزمون‌های کنترل کیفیت برای هر دو نمونه کتان در حد مجاز بود.

نتایج کنترل میکروبی تخم کتان و فرآورده خوراکی آن نشان داد که میزان باکتری‌های هوازی، کپک و مخمر، و باکتری‌های گرم منفی در نمونه تخم کتان شماره ١ به ترتیب cfu/ml $\times 10^{4}$ ٨/١ $\times 10^{3}$ ٣/٨ و بیشتر از ١٠٠ بود. لیکن در نمونه تخم کتان شماره ٢ و فرآورده خوراکی کتان در زمان‌های بررسی‌شده (زمان صفر، ١ ماهه، ٢ ماهه و

جدول ۱. نتایج کنترل کیفیت دو نمونه تخم کتان

آزمون (مقیاس اندازه‌گیری)	نمونه ۱	نمونه ۲	فارماکوپه گیاهی ایران (۱۲)	BP(11)
درصد مواد خارجی (میانگین ± انحراف معیار)	۰/۱۱ ± ۰/۰۲÷	۰/۲ ± ۰/۰۳	-	حداکثر ۱۰
درصد خاکستر تام (میانگین ± انحراف معیار)	۳/۱۶ ± ۰/۰۲	۳/۴۷ ± ۰/۰۳	۵/۱ ± ۰/۵	حداکثر ۵
درصد آب و مواد فرار (میانگین ± انحراف معیار)	۳/۴۸ ± ۰/۰۵	۳/۹۹ ± ۰/۲	-	حداکثر ۸
درصد ضریب تورم (میانگین ± انحراف معیار)	۴/۵ ± ۰/۰۵	۴/۵ ± ۰/۱	۴ ± ۰/۵	حداقل ۴
درصد موسیلاژ (میانگین ± انحراف معیار)	۳/۰۳ ± ۰/۱۵	۳/۶۴ ± ۰/۲	۳-۹	-

۳ ماهه) در محدوده مجاز استاندارد BP قرار داشت. همچنین، آزمایش‌های اختصاصی شناسایی باکتری‌های بیماری‌زا شامل *S. aureus*، *E. coli*، *P. aeruginosa* و *Salmonella* در هر دو نمونه تخم کتان و فرآورده خوراکی کتان منفی بود.

کنترل کیفیت و پایداری فرآورده کتان به مدت ۳ ماه متوالی مورد بررسی قرار گرفت، نتایج در جدول ۲ آورده شده است که نشان دهنده‌ی پایدار بودن فرآورده در دمای محیط به مدت حداقل سه ماه می باشد. خصوصیات ظاهری فرآورده خوراکی فرموله شده به شکل سوسپانسیون، ویسکوز به رنگ قهوه‌ای روشن و دارای بو و طعم مشخص مربوط به دانه‌های کتان بود.

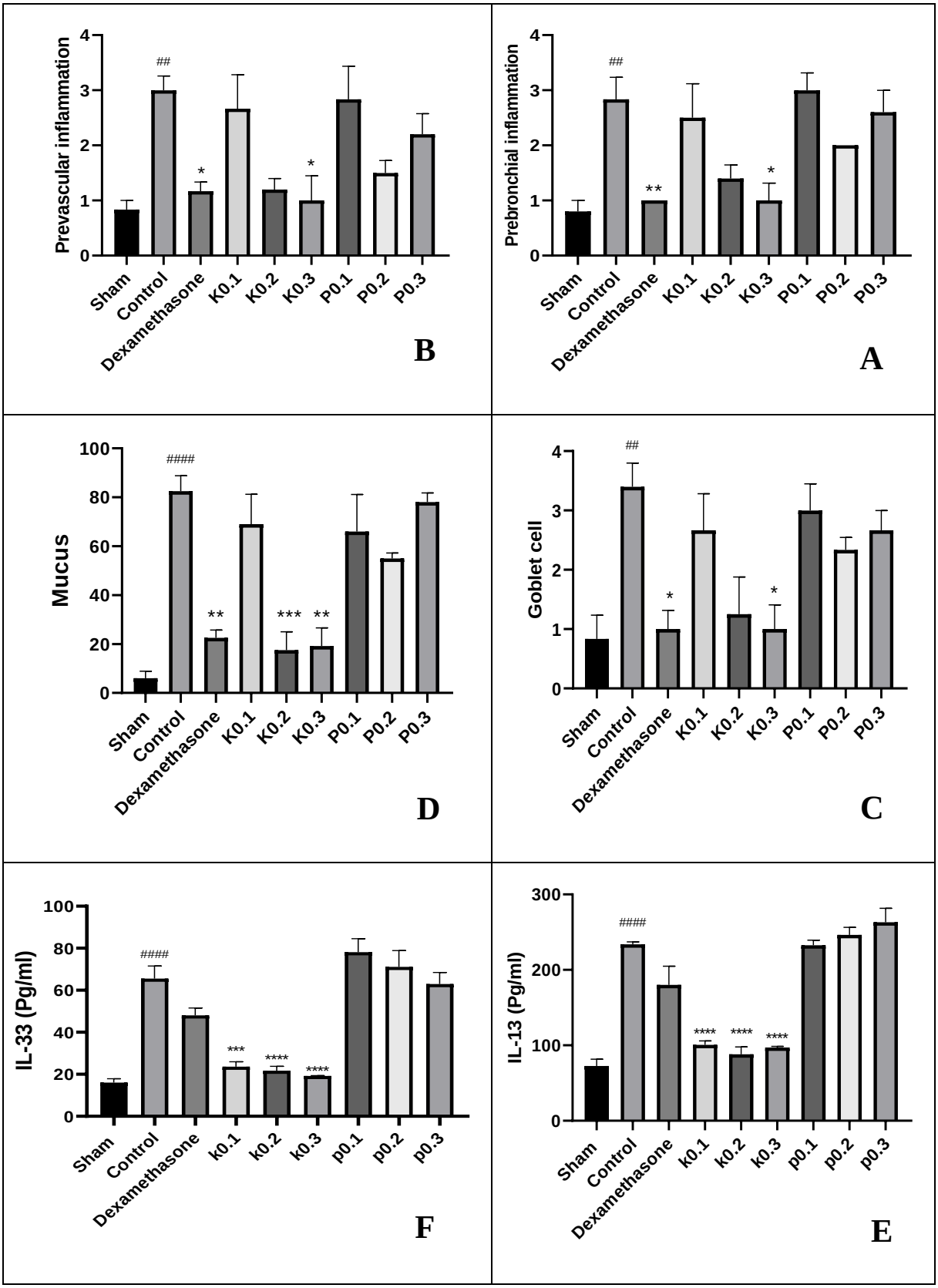
اثربخشی فرآورده خوراکی تخم کتان بر مدل آسم حیوانی مورد بررسی قرار گرفت. تجویز فرآورده‌ی خوراکی تخم کتان با حجم ۰/۳ میلی‌لیتر (معادل ۲ $g.kg^{-1}$) به صورت معنی‌داری با $P < ۰/۰۵$ نسبت به گروه کنترل، میزان التهاب راه‌های هوایی (شکل 1A) و کنار عروقی (شکل 1B) و سلول‌های گابلت (شکل 1C) را کاهش داده است. این فرآورده با دو دوز گاواژ ۰/۳ و ۰/۲ میزان موکوس (شکل 1D) را به صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش داده است. هر سه دوز فرآورده خوراکی تخم کتان میزان اینترلوکین-۱۳ (شکل 1E) و اینترلوکین-۳۳ (شکل 1F) در بالف ریه را به صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش داده است. در حالی‌که دگزامتازون تأثیر معنی‌داری بر مقدار آن‌ها نداشته است. میزان اینترلوکین-۵ در بالف ریه با هر سه دوز نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (شکل 1G). فرآورده خوراکی تخم کتان با دو دوز ۰/۳ و ۰/۲ میزان ائوزینوفیل‌ها در بالف ریه را به صورت معنی‌داری به ترتیب با $P < ۰/۰۰۰۱$ و $P < ۰/۰۰۱$ نسبت به گروه کنترل کاهش داده است که حجم ۰/۲ مشابه نتایج دگزامتازون ($P < ۰/۰۰۱$) می‌باشد (شکل 1H).

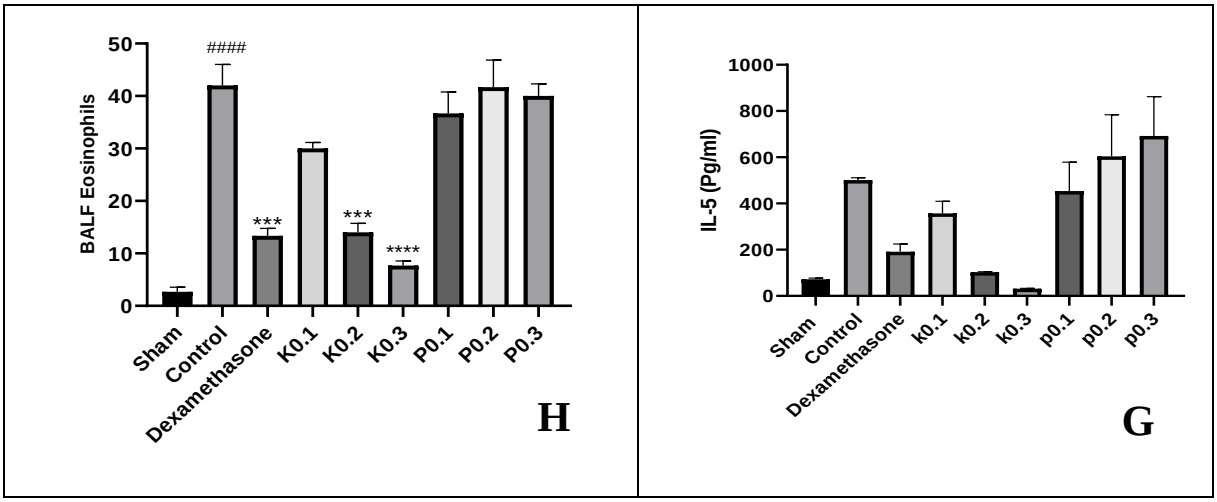
در ارزیابی هیستوپاتولوژیکی گروه‌های مورد بررسی (شکل ۲) در گروه شاهد، ضایعات التهابی و پاتولوژیکی در فضای آلوئول‌ها و بافت بینابینی پارانشیم ریوی و در برونشیول‌ها ضایعات التهابی و فیبروزی دیده نشد. تعداد گابلت سل‌ها خیلی پایین و در محدوده‌ی نرمال بود. اما در گروه کنترل که با اوالبومین آسمی شده‌اند ضایعات التهابی در فضای آلوئول‌ها دیده می‌شود. در بافت بینابینی پارانشیم ریوی ضایعات التهابی و ادماتوزی با شدت بالایی دیده می‌شود. در برونشیول‌ها ضایعات التهابی با درجه متوسطی وجود دارد. تعداد گابلت سل‌ها و حضور موکوس‌ها زیاد می‌باشد. به طور کلی التهاب در بافت ریوی با درجه شدید و افزایش شدید گابلت سل‌ها و موکوس مشاهده گردید.

در گروه درمان شده با دگزامتازون، ضایعات التهابی در فضای آلوئول‌ها دیده نمی‌شود اما ادم و پرخونی وجود دارد. در بافت بینابینی پارانشیم ریوی ضایعاتی التهابی و ادماتوزی خفیفی وجود دارد. در اطراف برونشیول‌ها ضایعات التهابی بصورت خفیف تا متوسط دیده می‌شود. تعداد گابلت سل‌ها و حضور موکوس‌ها کم می‌باشد. در گروه درمان شده با فرآورده خوراکی کتان، ضایعات التهابی در فضای آلوئول‌ها دیده نمی‌شود. در بافت بینابینی پارانشیم ریوی ضایعاتی التهابی و ادماتوزی وجود ندارد. در اطراف برونشیول‌ها ضایعات التهابی بصورت خفیف دیده می‌شود. تعداد گابلت سل‌ها و حضور موکوس‌ها بسیار کم می‌باشد. در گروه درمان شده با پایه فرآورده، ضایعات التهابی در فضای آلوئول‌ها دیده می‌شود. در بافت بینابینی پارانشیم ریوی ضایعاتی التهابی و ادماتوزی متوسطی وجود دارد. در اطراف برونشیول‌ها ضایعات التهابی با درجه متوسط تا شدید دیده می‌شود. تعداد گابلت سل‌ها و حضور موکوس‌ها زیاد می‌باشد.

جدول ۲. نتایج آزمون‌های پایداری فرآورده‌ی خوراکی کتان.

زمان	pH	ویسکوزیته (cP)	دانسیته g/ml	درصد باقیمانده خشک (میانگین ± انحراف معیار)	انسداد سرپوش	ارزیابی تبلور (کریستالیزاسیون)	درصد موسیلاژ (میانگین ± انحراف معیار)
صفر	۵/۷۸	۶۳/۵	۱/۰۶۱	۲۸/۸ ± ۰/۰۳	مشاهده نشد.	مشاهده نشد.	۱/۶۰ ± ۰/۰۷
۱ ماه	۵/۵۶	۶۰/۲	۱/۰۶۴	۲۸/۹ ± ۰/۳	مشاهده نشد.	مشاهده نشد.	۱/۶۵ ± ۰/۱
۲ ماه	۵/۴۶	۶۵/۸	۱/۰۶۱	۲۸/۲ ± ۰/۳	مشاهده نشد.	مشاهده نشد.	۱/۶۳ ± ۰/۰۷
۳ ماه	۵/۳۷	۶۳/۴	۱/۰۶۰	۲۸/۴ ± ۰/۳	مشاهده نشد.	مشاهده نشد.	۱/۵۸ ± ۰/۰۷


Prebronchial inflammation
Sham
Control
Dexamethasone
K0.1
K0.2
K0.3
P0.1
P0.2
P0.3
A
Prevascular inflammation
B
Goblet cell
C
Mucus
D
IL-13 (Pg/ml)
E
IL-33 (Pg/ml)
F



شکل ۱. اثر فرآورده خوراکی تخم کتان بر A- التهاب راه‌های هوایی. B- التهاب کنار عروقی C- سلول‌های گابلت D- موکوس E - اینترلوکین-۱۳ F- اینترلوکین-۳۳ G- اینترلوکین-۵ H- ائوزینوفیل‌ها، در موش‌های Balb/c آسمی شده با اوالبومین.

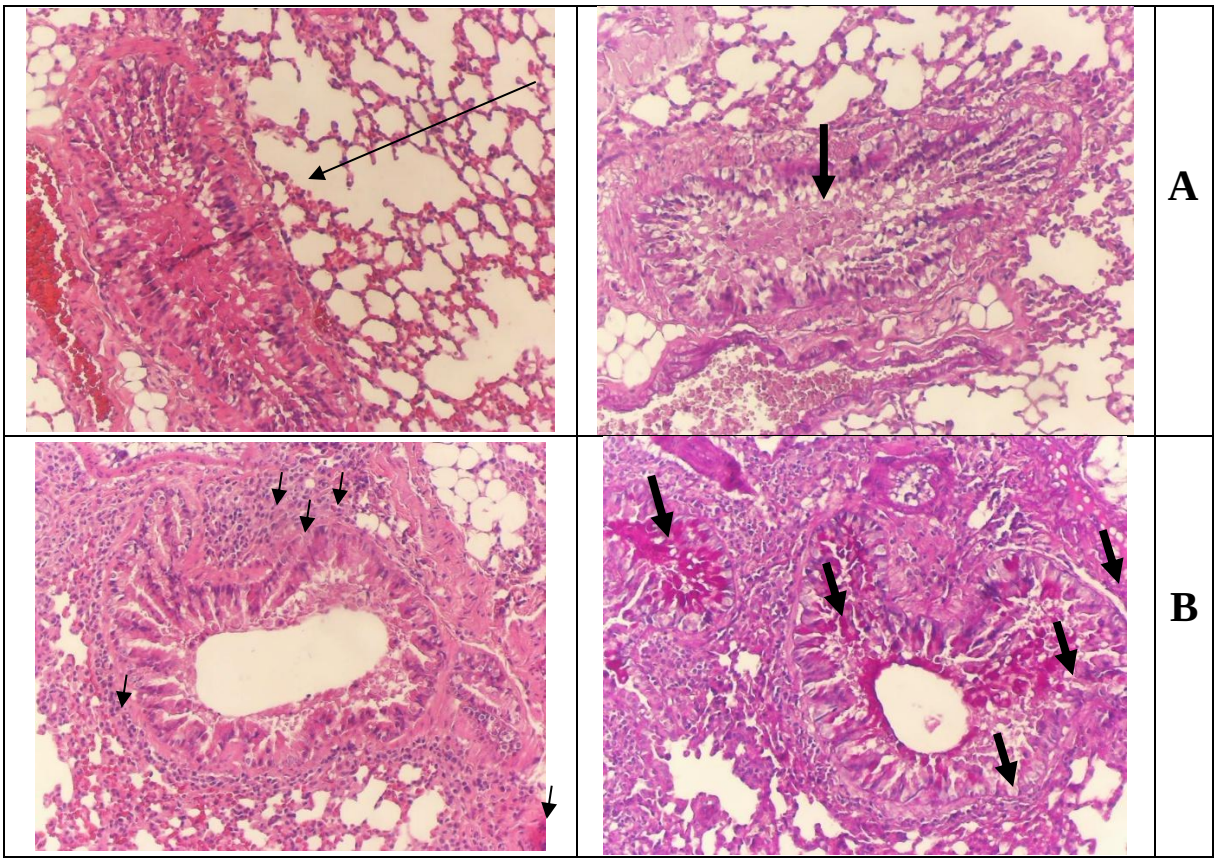
داده ها به صورت انحراف معیار ± میانگین نشان داده شده است. (##: P < ۰/۰۱، ####: P < ۰/۰۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد، *: P < ۰/۰۵، **: P < ۰/۰۱، ***: P <۰/۰۰۱، ****: P < ۰/۰۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل).

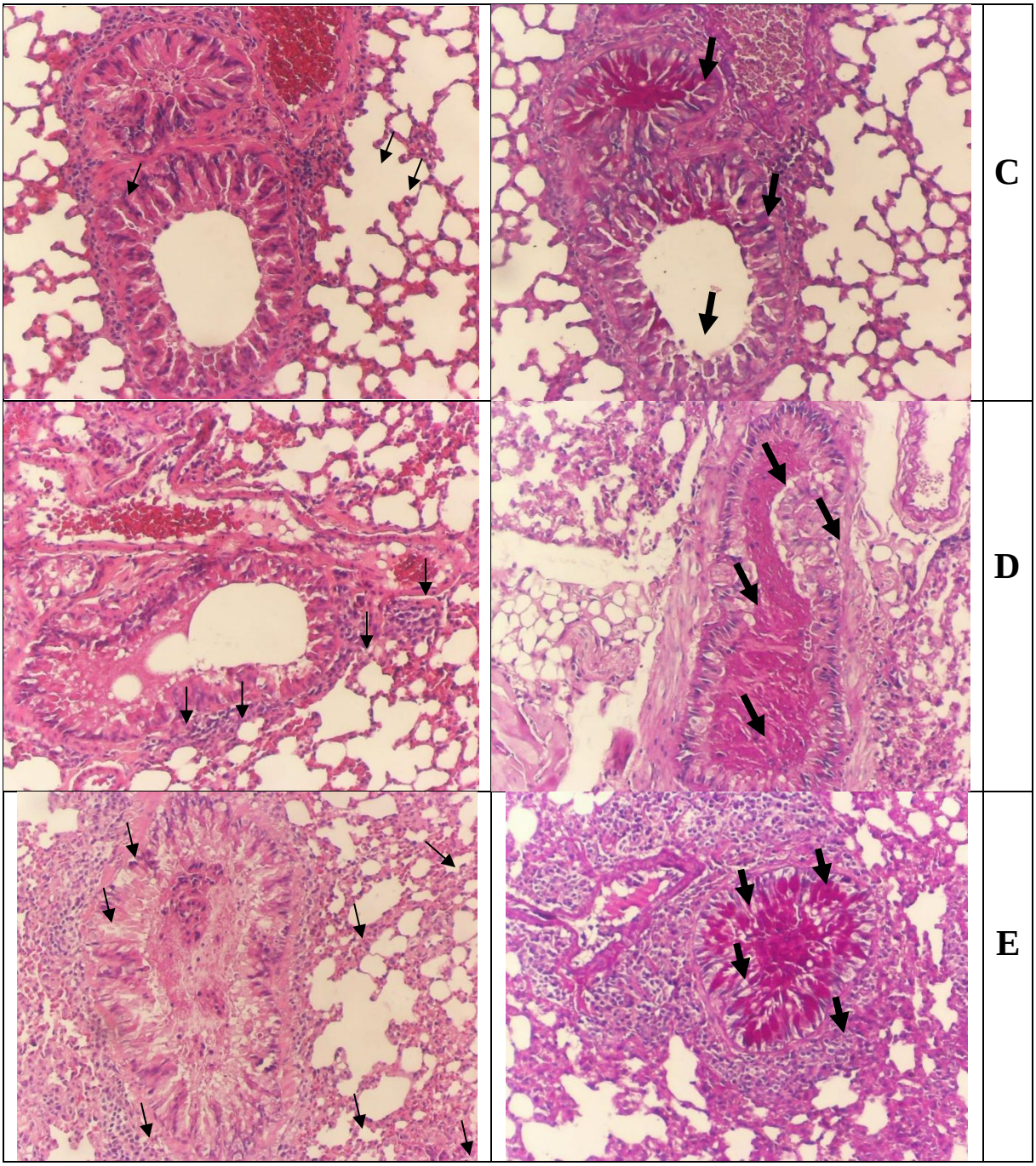
Sham: گروه شاهد
Control: گروه کنترل آسمی شده با اوالبومین

Dexamethasone: گروه آسمی شده با اوالبومین و درمان شده با داروی دگزامتازون

K: گروه آسمی شده با اوالبومین و درمان با فرآورده خوراکی تخم کتان با دوز گاواژ ۰/۳، ۰/۲، ۰/۱ میلی‌لیتر

P: گروه آسمی شده با اوالبومین و درمان با پایه فرآورده با دوز گاواژ ۰/۳، ۰/۲، ۰/۱ میلی‌لیتر.





شکل ۲. رنگ‌آمیزی H&E (سمت چپ) و PAS (سمت راست).

سلول‌های التهابی بین آلونول‌ها و اطراف برونشیول‌ها با پیکان‌های مشکی با ضخامت کم و موکوس و گابلت سل‌ها با پیکان‌های مشکی با ضخامت بیشترمشخص شده‌اند. A-گروه شاهد، B- گروه کنترل آسمی شده با اوالبومین، C- گروه آسمی شده با اوالبومین و درمان با فرآورده خوراکی تخم کتان، D- گروه آسمی شده با اوالبومین و درمان شده با داروی دگزامتازون، E- گروه آسمی شده با اوالبومین و درمان با پایه فرآورده.

بحث

آسم، بیماری مزمن التهابی مجاری هوایی است که این التهاب منجر به علائمی مانند خس‌خس سینه، تنگی نفس و سرفه‌های مکرر می‌شود (۱۳). با توجه به شیوع بالا، عدم پذیرش صحیح درمان توسط بیماران و عوارض داروها، انجام تحقیقات بیشتر جهت یافتن درمان‌هایی با اثربخشی بهتر ضروری است. لذا در این مطالعه، فرمولاسیون فرآورده خوراکی کتان برگرفته از منابع طب سنتی تهیه و پس از تعیین میزان پایداری و کنترل کیفیت، اثر محافظتی فرآورده خوراکی تخم کتان بر

کاهش پاسخ التهابی آسم آلرژیک بررسی شد. این فرآورده میزان التهاب، ائوزینوفیل‌ها و سطح سیتوکین‌های Th2 مرتبط با آسم را به میزان قابل توجهی نسبت به گروه کنترل در مدل موشی آسم کاهش داد. همچنین اینفیلتراسیون سلول‌های التهابی، هایپرپلازی سلول‌های گابلت و ترشحات موکوس نیز به صورت معنی‌داری کاهش پیدا کرد. درمان موش‌های چالش‌شده با OVA با دوز $g.kg^{-1}$ ۲ به اندازه یا مؤثرتر از دگزامتازون در برابر پارامترهای اندازه‌گیری شده بود.

در بعضی گزارش‌ها اثرات ضد التهابی کتان بررسی شده است. Saini و همکاران، اثرات ضد التهابی روغن کتان، که منجر به کاهش عفونت ریوی ناشی از *Streptococcus pneumoniae* در موش‌های BALB/c می‌شود را گزارش کردند (۱٤).

Kinniry و همکاران نیز استفاده از مکمل رژیم غذایی تخم کتان را در کاهش التهاب ریه و پراکسیداسیون لیپید موش‌های C57BL/6 مؤثر دانستند که نشان‌دهنده‌ی نقش محافظتی آن در برابر آسیب بافتی ناشی از پراکسیدان‌ها در داخل بدن است (۱۵). اما تاکنون اثر ضد آسمی آن در مطالعات بالینی و حیوانی بررسی نشده بود (۹).

سیتوکین‌های مرتبط با سلول Th2 شامل IL-5، IL-13 و IL-33، نقش مهمی در پاسخ التهابی آسم دارند (۱٦). نتایج این مطالعه نشان داد که این سیتوکین‌ها در موش‌هایی که با اوالبومین به چالش کشیده شدند به طور قابل توجهی افزایش یافته است. اما فرآورده خوراکی تخم کتان به ویژه در بالاترین مقدار به طور قابل توجهی سطوح سیتوکین‌های مرتبط با سلول Th2 را کاهش داد.

در مطالعه‌ی دیگری، عصاره‌ی آبی اسطوخودوس نیز بیان IL-5، IL-13 و IL-33 را در موش‌های مبتلا به آسم کاهش می‌دهد (۱۷). این سیتوکین‌ها رشد ماست‌سل را افزایش می‌دهند، و عملکرد ائوزینوفیل‌ها را تنظیم می‌کنند (۱۸). IL-13 نقش مهمی در فاز مؤثر پاسخ دارد و برای القای تظاهرات اصلی بیماری آلرژیک از جمله تولید مخاط و تغییرات ماهیچه صاف راه هوایی لازم است (۱۹).

IL-5 یک سیتوکین کلیدی برای القای بلوغ ائوزینوفیل است (۲۰). کتان تعداد ائوزینوفیل و سطح IL-5 را کاهش داد. بنابراین می‌تواند بلوغ ائوزینوفیل‌ها را سرکوب کند و در نتیجه التهاب و آسم را کاهش دهد. این نتایج با گزارش ارائه شده از تأثیر گیاه گزنه مطابقت داشت (۲۱).

اینترلوکین-۳۳ (IL-33)، یکی از سیتوکین‌های کلیدی است که به عنوان یک آلارمین عمل می‌کند و نقش مهمی در ایجاد و تشدید التهاب مجاری هوایی ایفا می‌کند. باعث فعال‌سازی و تکثیر لنفوسیت‌های Th2می‌شود که این سلول‌ها سیتوکین‌های التهابی مانند IL-4، IL-5 و IL-13را ترشح می‌کنند (۲۲). این یافته‌ها تأیید می‌کند که کتان با سرکوب سیتوکین‌های التهابیTh2 ، می‌تواند آسم آلرژیک را بهبود بخشد.

انفیلتراسیون ائوزینوفیل ریه در نمونه‌های بیماران آسم نیز گزارش شده است (۲۳). ائوزینوفیل‌ها نقش محوری در فرایندهای التهابی که در طول آسم در بافت ریه و راه‌های هوایی رخ می‌دهد دارند و افزایش آنها پاسخ‌های التهابی مرتبط با آسم را تحریک می‌کند (۲٤). نشان داده شد که موش‌های مبتلا به آسم تعداد ائوزینوفیل‌ها را در BALF و بیان بیش از حد موکوس را به‌طور قابل‌توجهی افزایش دادند، در حالی که درمان با فرآورده خوراکی تخم کتان به طور معنی‌داری تعداد ائوزینوفیل‌ها و ترشح بیش‌ازحد موکوس را کاهش داد. این نتایج با استفاده از *Cassia occidentalis* L. و *Bupleurum chinense* DC. نیز گزارش شده است که با یافته‌های ما مطابقت داشت (۲۵، ۲٦).

تغییرات مورفولوژیکی در اپیتلیوم از جمله هیپرپلازی سلول‌های گابلت، ترشح بیش از حد موکوس و افزایش عروق خونی تنفسی در آسم آلرژیک رخ می‌دهد (۲۷). تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی مقاطع بافت ریوی نشان داد که حساسیت و چالش با OVA باعث افزایش معنی‌داری در ضایعات التهابی فضای آلوئول‌ها و افزایش گابلت سل‌ها و موکوس می‌شود در حالی که در گروه تحت درمان با فرآورده خوراکی تخم کتان بهبود ضایعات التهابی فضای آلوئول‌ها، کاهش تعداد گابلت سل‌ها و موکوس مشاهده گردید. به طور جالب توجهی با وجود اینکه در گروه درمان شده با دگزامتازون، در بافت بینابینی پارانشیم ریوی ضایعاتی التهابی و ادماتوزی خفیف وجود دارد، در گروه درمان شده با فرآورده خوراکی کتان، ضایعات التهابی و ادماتوز وجود ندارد بنابراین می‌توان به اثربخشی بهتر این فرآورده درمقایسه با داروی کنترل مثبت دگزامتازون امیدوار بود.

تخم کتان، حاوی ترکیبات فعال زیستی است که به خواص ضد التهابی آن کمک می‌کند، یکی از مواد فعال آن، اسید آلفا لینولنیک، یک اسید چرب امگا ۳ است که التهاب را کاهش می‌دهد. همچنین این ماده از تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی که نقش مهمی در پاسخ التهابی دارند، جلوگیری می‌کند. همچنین دانه کتان حاوی لیگنان‌ها است که فیتواستروژن‌هایی هستند که می‌توانند با تعدیل پاسخ‌های ایمنی و کاهش استرس اکسیداتیو اثرات ضدالتهابی داشته باشند. وجود ترکیبات فنلی در دانه کتان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آن را بیشتر می‌کند و به توانایی آن در کنترل التهاب و آسیب اکسیداتیو در بافت‌ها کمک می‌کند (٦، ۷، ۹). بنابراین انتظار می‌رود با مکانیسم ضد التهابی برای درمان و کنترل علایم بیماری آسم نقش مؤثری ایفا کند.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر اولین گزارش از فعالیت ضد آسمی تخم کتان فرموله شده با مکانیسم تنظیم پاسخ ضد التهابی Th-2 در مدل موش آسم آلرژیک است. علاوه بر این، نتایج ما بر اثر تعدیل‌کننده این فرآورده بر

ائوزینوفیل‌ها، سیتوکین‌ها و همچنین اثرات کاهش‌دهنده‌ی آن بر ترشح بیش‌ازحد موکوس، هیپرپلازی سلول‌های گابلت و تغییرات التهابی بافت ریه تأکید کرد. به طور کلی، این داده‌ها نشان می‌دهد، تخم کتان فرموله شده آسم آلرژیک را بهبود می‌بخشد، بنابراین می‌توان آن را به عنوان یک فرمول درمانی یا مکمل امیدوارکننده برای مدیریت آسم جهت بررسی‌های بیشتر و کارآزمایی بالینی در نظر گرفت.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسیده و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه با شماره ۲۱۷۴۱ به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات خانم دکتر شهپر کاوه باغ بهادرانی و آقای دکتر رسول چوپانی تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. Semin Immunopathol 2020; 42(1): 5-15.
2. Jasemi SV, Khazaei H, Morovati MR, Joshi T, Aneva IY, Farzaei MH, et al. Phytochemicals as treatment for allergic asthma: Therapeutic effects and mechanisms of action. Phytomedicine 2024; 122: 155149.
3. Azman S, Sekar M, Bonam SR, Gan SH, Wahidin S, Lum PT, et al. Traditional medicinal plants conferring protection against ovalbumin-induced asthma in experimental animals: a review. J Asthma Allergy 2021; 14: 641-62.
4. Shafahi Hoseini M. The book of Gharabadin Shafahi. Tehran, Iran: Institute of Meical History, Islamic Medicine and Complementary Medicine; 2004.
5. AzamKhan M, Aksir Azam. Tehran, Iran: Institute of Medical History Studies, Islamic and Complementary Medicine, Iran University of Medical Sciences; 2004.
6. Mueed A, Shibli S, Jahangir M, Jabbar S, Deng Z. A comprehensive review of flaxseed (*Linum usitatissimum L.*): health-affecting compounds, mechanism of toxicity, detoxification, anticancer and potential risk. Crit Rev Food Sci Nutr 2023; 63(32): 11081-104.
7. Akter Y, Junaid M, Afrose SS, Nahrin A, Alam MS, Sharmin T, et al. A Comprehensive Review on *Linum usitatissimum* Medicinal Plant: Its Phytochemistry, Pharmacology, and Ethnomedicinal Uses. Mini Rev Med Chem 2021; 21(18): 2801-34.
8. Treviño-Garza MZ, Correa-Cerón RC, Ortiz-Lechuga EG, Solís-Arévalo KK, Castillo-Hernández SL, Gallardo-Rivera CT, et al. Effect of Linseed (*Linum usitatissimum*) Mucilage and Chitosan Edible Coatings on Quality and Shelf-Life of Fresh-Cut Cantaloupe (Cucumis melo). Coatings 2019; 9(6): 368.
9. Kajal RA, Radadiya V, Panara KB. A comprehensive ethnopharmacological review on *Linum usitatissimum* Linn. International Journal of Botany Studies. 2023; 8(2): 47-54.
10. Nials AT, Uddin S. Mouse models of allergic asthma: acute and chronic allergen challenge. Dis Model Mech 2008; 1(4-5): 213-20.
11. Commission BP. British pharmacopeia. 7th ed. London British Pharmacopoeia Commission; 2013.
12. Committee IHP. Iranian herbal pharmacopoeia. 1st ed. Tehran: Ministry of Health and Medical Education of Iran, Food and Drug Administration; 2002.
13. Kleniewska P, Pawliczak R. Can probiotics be used in the prevention and treatment of bronchial asthma? Pharmacol Rep 2024; 76(4): 740-53.
14. Saini A, Harjai K, Mohan H, Punia RPS, Chhibber S. Long-term flaxseed oil supplementation diet protects BALB/c mice against Streptococcus pneumoniae infection. Med Microbiol Immunol 2010; 199(1): 27-34.
15. Kinniry P, Amrani Y, Vachani A, Solomides CC, Arguiri E, Workman A, et al. Dietary Flaxseed Supplementation Ameliorates Inflammation and Oxidative Tissue Damage in Experimental Models of Acute Lung Injury in Mice. J Nutr 2006; 136(6): 1545-51.
16. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many. Nat Rev Immunol 2015; 15(1): 57-65.
17. Khodadoost M, Rajabi S, Tebianian M, Ghahremani Z, Athari SS, Irani M, et al. Alleviating effects of Lavandula aqueous extract on asthmatic complications in a mouse model. Comp Clin Pathol 2021; 30(2): 199-206.
18. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. Front Immunol 2020; 11: 603312.
19. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. Cytokine 2015; 75(1): 68-78.
20. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol 2008; 8(3): 183-92.
21. Irani M, Choopani R, Esmaeili S, Dargahi T, Athari SM, Athari SS. Effect of nettle seed on immune response in a murine model of allergic asthma. Revue Française d'Allergologie 2020; 60(5): 417-22.
22. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. Cytokine 2022; 156: 155891.
23. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(5): 1720-45.
24. Shen K, Zhang M, Zhao R, Li Y, Li C, Hou X, et al. Eosinophil extracellular traps in asthma: implications for pathogenesis and therapy. Respir Res 2023; 24(1): 231.
25. Bui TT, Piao CH, Song CH, Shin HS, Chai OH. Bupleurum chinense extract ameliorates an OVA-induced murine allergic asthma through the reduction of the Th2 and Th17 cytokines production by inactivation of NFκB pathway. Biomed Pharmacother 2017; 91: 1085-95.
26. Xu W, Hu M, Zhang Q, Yu J, Su W. Effects of anthraquinones from Cassia occidentalis L. on ovalbumin-induced airways inflammation in a mouse model of allergic asthma. J Ethnopharmacol 2018; 221: 1-9.
27. Lambrecht BN, Ahmed E, Hammad H. The immunology of asthma. Nature Immunol 2025; 26(8): 1233-45 .

DOI: *10.48305/jims.v44.i877.2267*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 44, No. 877, 4th Week, October 2026**

Received: 08.04.2025 Accepted: 27.06.2026 Published: 22.10.2026

Flaxseed Oral Product: An Effective Strategy for Reducing Asthma Inflammatory Responses from *in Vivo* Model

Mahboubeh Irani[1], Akram Alembagheri[2], Behnaz Keramatian[3], Fateme Jafari[3], Haniye Kashafroodi[3], Ameneh Omidi[4], Somayeh Esmaeili[5]

Original Article

Abstract

Background: Asthma is an inflammatory lung disease that is increasing in prevalence. In traditional medicine, the use of flaxseed has been recommended for chronic cough and shortness of breath. Therefore, the main aim of this study is to formulate a flaxseed oral product and investigate its effect on ovalbumin-induced asthma in an animal model.

Methods: Initially, flaxseed oral product was formulated and quality controlled. Then, three doses of the obtained suspension including 0.67, 1.34 and 2 $g.kg^{-1}$ were administered to asthmatic Balb/c mice by gavage. Then, various factors such as the degree of inflammation, levels of cytokines IL-13, IL-33, IL-5 and eosinophils, goblet cells and mucus secretions were evaluated and histopathological assessment of lung airways was performed by H&E and PAS staining.

Findings: Flaxseed suspension at a dose of 2 $g.kg^{-1}$ had appropriate efficacy and the results of quality control and stability tests were acceptable. This product significantly reduced the level of inflammation and the levels of IL-13, IL-33 and eosinophils in asthmatic mice compared to the control group. In addition, inflammatory cell infiltration, goblet cell hyperplasia and mucus secretion were also significantly reduced.

Conclusion: Flaxseed oral product is effective in reducing the inflammatory response due to the reduction in the level of Th2 cell-related cytokines, the number of eosinophils, and the improvement of inflammatory lesions and the absence of edema, compared to dexamethasone in an animal model of ovalbumin-induced asthma, can be investigated as a complementary medicine for clinical trials of asthma.

Keywords: Traditional medicine; *Linum usitatissimum* L.; Flax; Respiratory disorders; dexamethasone; Animal models

Citation: Irani M, Alembagheri A, Keramatian B, Jafari F, Kashafroodi H, Omidi A, Esmaeili S. **Flaxseed Oral Product: An Effective Strategy for Reducing Asthma Inflammatory Responses from *in Vivo* Model.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(877): 2267- 75.

1- PhD, Traditional Medicine and Materia Medica Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- PhD, Natural Products office, Food and Drug Administration, Tehran, Iran
3- MSc, Traditional Medicine and Materia Medica Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- PhD, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
5- PhD, Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Somayeh Esmaeili, PhD, Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Email: sesmaeili@sbmu.ac.ir