Reduction of TNF-a level produced by peripheral blood leukocytes of patients with COVID-19 due to treatment with chamomile ethanolic extract

Rasoul Rashidi, Tayebeh Radjabian, Tooba Ghazanfari

Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

*** Corresponding author e-mail: tghazanfari@yahoo.com**

Abstract

Background and Objective: In March 2020, World Health Organization (WHO) declared 2019 coronavirus disease as a pandemic. MERS-CoV and influenza can be a valuable resource in the development of therapeutic agents for COVID-19. Matricaria chamomilla L. (chamomile) is usually useful due to its anti-inflammatory and antibacterial properties and is listed in the pharmacopoeia of 26 countries as a herbal medicine for the treatment of various disorders. This study was conducted to evaluate the potential of chamomile to reduce the level of pro-inflammatory cytokine TNF-α.

Materials and Methods: Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from Covid-19 volunteers (n = 3) and treated with concentrations of 200, 300, 400, and 500 µg/ml ethanolic extract extracted from chamomile aerial parts. Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) production levels were measured using ELISA method.

Results: Chamomile ethanolic extract (all concentrations) significantly reduced the production of pro-inflammatory cytokine TNF-α in peripheral blood cell cultures of covid-19 patients compared to the untreated group ($p<0.0001$).

Conclusion: The results of the present study showed for the first time that chamomile can exert its anti-inflammatory effects by reducing the level of the pro-inflammatory cytokine TNF-α, which can be attributed to the compounds of this plant with anti-inflammatory properties. As a potential alternative for the treatment of inflammatory diseases, this plant needs further investigation.

Keywords: Chamomile, Ethanolic extract, COVID-19, Peripheral blood mononuclear cells, Tumor necrosis factor alpha

Received: Jul 11, 2023 **Revised:** Sep 27, 2023 **Accepted:** Oct 14, 2023

How to cite this article: Rashidi R, Radjabian T, Ghazanfari T. Reduction of TNF-a level produced by peripheral blood leukocytes of patients with COVID-19 due to treatment with chamomile ethanolic extract. Daneshvar Medicine 2023; 31(4):1-10. doi: 10.22070/DANESHMED.2023.17952.1375

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

کاهش سطح TNF-α تولیدشده از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در اثر تیمار با عصاره اتانولی بابونه

رسول رشیدی، طیبه رجبیان، طوبی غضنفری*

مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: طوبی غضنفری **Email:** tghazanfari@yahoo.com

چکیده

مقدمه و هدف: سازمان بهداشت جهانی در مارس ۲۰۲۰ بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ را به‌عنوان یک بیماری همه‌گیر معرفی کرد. MERS-CoV و آنفولانزا می‌توانند منبع ارزشمندی در توسعه عوامل درمانی COVID-19 باشند. Matricaria chamomilla L معمولاً به دلیل خواص ضدالتهابی و ضدباکتریایی مفید است و در فارماکوپه ۲۶ کشور به‌عنوان یک داروی گیاهی برای درمان اختلالات مختلف ذکر شده است. این مطالعه به‌منظور ارزیابی پتانسیل بابونه برای کاهش سطح سایتوکاین پیش‌التهابی TNF-α انجام شد.

مواد و روش ها: سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) از داوطلبان کووید-۱۹ (۳ نفر) جداسازی و با غلظت‌های ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر عصاره اتانولی که از اندام‌های هوایی بابونه استخراج شده بود تیمار شدند. سطوح تولید فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد.

نتایج: عصاره اتانولی بابونه (تمام غلظت‌ها) تولید سایتوکاین پیش‌التهابی TNF-α را در کشت سلول‌های خون محیطی بیماران کووید-۱۹ به‌طور قابل توجهی نسبت به گروه تیمارنشده کاهش داد ($p<۰/۰۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر برای نخستین‌بار نشان می‌دهد که بابونه می‌تواند از طریق کاهش سطح سایتوکاین پیش‌التهابی TNF-α اثرات ضدالتهابی خود را اعمال کند که این اثرات را می‌توان به ترکیبات این گیاه با خواص ضدالتهابی نسبت داد. این گیاه به‌عنوان جایگزینی بالقوه برای درمان بیماری‌های التهابی نیاز به بررسی و مطالعات بیشتر دارد.

واژه های کلیدی: بابونه، عصاره اتانولی، COVID-19، PBMCs، فاکتور نکروز تومور آلفا

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۰۴/۲۰
اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۰۷/۰۵
پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۲۲

مقدمه

همه‌گیری کووید-۱۹ ناشی از عفونت *SARS-CoV2* که در ابتدا در دسامبر ۲۰۱۹ گزارش شد، منجر به افزایش هشداردهنده‌ای از بیماری‌ها و مرگ‌ومیرها در سطح جهان شده است (۱). اگرچه تقریباً ۸۰ درصد موارد تأییدشده *SARS-CoV-2* در گروه‌های بدون علامت یا متوسط طبقه‌بندی می‌شوند، ۲۰ درصد باقی‌مانده از مبتلایان ممکن است علائم فاجعه‌باری را تجربه کنند که همچنین میتواند کشنده باشد (۲). در همان ابتدای مراحل بیماری، بیماران تظاهرات بالینی شدیدی را نشان نمی‌دهند؛ اما در مراحل بعدی، نارسایی ارگان‌های متعدد و سندرم دیسترس تنفسی حاد (*ARDS*) رخ خواهد داد. به‌طور قابل توجهی، ۸۶ درصد از میزان مرگ‌ومیر مرتبط با عفونت *SARS-CoV-2* ناشی از نارسایی تنفسی گزارش شده است (۳). پاتوژنز ایمونولوژیک پیچیده *COVID-19* با حدت *SARS-CoV-2* و عدم تعادل و هماهنگی بین پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو مرتبط است (۱-۳). سوپرآنتی‌ژن‌ها، خودایمنی و ایمنی از قبل موجود *SARS-CoV* به‌عنوان مکانیسم‌های دیگری پیشنهاد شده‌اند که ممکن است در پاسخ‌های ایمنی به این ویروس دخیل باشند (٤). در بیمارانی که از *COVID-19* رنج می‌برند، پاسخ ایمنی نامنظم میزبان ممکن است منجر به اختلال التهابی به نام سندرم آزادسازی سایتوکاین(*Cytokinerelease syndrome*) شود که می‌تواند کشنده باشد (۵). همان‌طور که از نام آن پیداست، این وضعیت یک پاسخ التهابی کنترل نشده است که در آن سایتوکاین‌های التهابی در پاسخ به محرک‌های عفونی به‌سرعت و به‌طور گسترده آزاد می‌شوند. گزارش شده است که اغلب افرادی که نیاز به پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه (*ICU*) دارند از این طوفان سایتوکاین التهابی نامحدود رنج می‌برند (٦). یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران *COVID-19*، *ARDS* است که بیشتر توسط طوفان سایتوکاین ایجاد می‌شود. عملکرد نادرست اپیتلیوم تنفسی، اینترلوکین‌ها مانند اینترلوکین-٦ *(IL-6)*، *IL-1*، *IL-17* و فاکتور نکروز تومور آلفا (*TNF-*α)، نقش قابل توجهی در آسیب ریه در بیماران مبتلا به *ARDS* دارند (۷). فراورده‌های طبیعی در طول تاریخ و تکامل بشریت نقش مهمی در درمان بیماری‌های متعدد ایفا کرده‌اند (۸). همه‌گیری *COVID-19* به‌طور قابل توجهی بر کاربرد داروهای گیاهی تأثیر گذاشته است. بااین‌حال، داروهای گیاهی مورد استفاده به‌طور گسترده‌ای متفاوت است، و تحقیقات وسیع‌تر برای ارزیابی این داروهای گیاهی و ایجاد یک پایگاه داده کامل در مورد مواد گیاهی به‌کاررفته و فواید و خطرات بالقوه آنها مورد نیاز است (۹). با توجه به اینکه دغدغه اصلی سلامت جهانی بیشتر واکسیناسیون افراد سالم و از طرفی درمان افراد مبتلا است، مطالعات برای کشف گونه‌های گیاهی دارای اثرات درمانی در برابر عفونت‌های ویروسی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. می‌توان از بابونه (*Matricaria chamomilla L*) به‌عنوان یکی از شناخته‌شده‌ترین گیاهان دارویی مورد استفاده برای درمان علائم آنفولانزا به دلیل فعالیت بیولوژیکی ضدویروسی نام برد. دانشمندان ایرانی مانند ابن سینا و رازی از گیاهان دارویی مختلفی از جمله بابونه برای درمان بیماری‌های تنفسی استفاده می‌کردند (۱۰). بابونه حاوی مواد فعال بیولوژیکی قابل توجهی مانند پاتولتین، آپیژنین، کوئرستین، لوتئولین و گلوکوزیدهاست. خواص ضدباکتری، ضدقارچ، ضدالتهاب، ضدحساسیت، ضدزخم، تب‌بر، ضداسپاسم (۱۱, ۱۲)، آرام‌بخش (۱۳)، ضدسرطان (١٤) و آنتی‌اکسیدان (١٥) این ترکیبات در مطالعات متعدد نشان داده شده است. با توجه به اهمیت یافتن داروهایی با عوارض جانبی کم و هزینه مناسب برای سیستم بهداشت جهانی، این مطالعه به‌منظور بررسی اثرات مفید احتمالی عصاره اتانولی بابونه بر سطح سایتوکاین پیش‌التهابی *TNF-*α در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (*PBMCs*) بیماران مبتلا به *COVID-19* شدید بستری در *ICU* انجام شد.

مواد و روش‌ها

تهیه عصاره گیاه بابونه

پودر خشک‌شده اندام‌های هوایی گیاه بابونه از شرکت پاکان بذر اصفهان تهیه شد. به‌منظور تهیه عصارهٔ الکلی، ۱۰ گرم از پودر بخش‌های هوایی بابونه وزن و درون ارلن مایر ریخته شد. ۱۰۰ میلی‌لیتر الکل (۷۰ درصد) برای تهیه عصارهٔ اتانولی به روش خیساندن، به ارلن مایر اضافه و به

مدت ٤٨ ساعت تکان داده شد. سپس محلول حاصل با استفاده از کاغذ صافی متصل به دستگاه خلأ صاف شد. به‌منظور حذف حلال، محلول صاف‌شده به‌وسیله دستگاه روتاری در دمای ٤٠ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. محلول حاصل به‌منظور حذف کامل حلال در پتری‌دیش شیشه‌ای ریخته شد و در آون با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. پودر به‌دست‌آمده از درون ظرف جمع‌آوری و تا زمان مصرف در دمای چهار درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

تهیه غلظت‌های مورد نیاز عصاره

بر اساس مطالعه قبلی که روی فعالیت حیاتی PBMCs انجام شد، دوزهای ۲۰۰، ۳۰۰، ٤٠٠ و ٥٠٠ میکروگرم بر میلی‌لیتر عصاره اتانولی انتخاب شدند (١٦).

اندازه‌گیری محتوای فنل کل

محتوای فنلی کل (TPC) در عصاره اتانولی بر اساس روش Folin-Ciocalteu تعیین شد (۱۷, ۱۸). به‌طور خلاصه، ۱۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر عصاره بابونه و معرف Folin-Ciocalteau (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA) در آب دیونیزه رقیق شدند. در مرحله بعد، ۲۵ میکرولیتر از عصاره رقیق‌شده با آب دیونیزه (۷۵ میکرولیتر) و معرف Folin-Ciocalteau رقیق‌شده (۲۰۰ میکرولیتر) ترکیب شدند. پس از ۵ دقیقه، محلول کربنات سدیم (۸۰۰ میکرولیتر، ۷۰۰ میلی‌مولار) اضافه شد و مواد در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه شدند. پس از آن، جذب محلول در ۷۵۰ نانومتر (OD750nm) با اسپکتروفتومتر (Bio Tek, USA) تعیین شد. مقادیر جذب در محدوده خطی منحنی کالیبراسیون قرار داشت که با غلظت‌های افزایشی (۰/۵-۰ میلی‌گرم در لیتر) گالیک اسید ترسیم شد. با معادل‌سازی با منحنی استاندارد، مقدار کل محتوای فنلی تعیین شد و به‌صورت میلی‌گرم معادل گالیک اسید (GAE) در هر گرم وزن خشک عصاره نمایش داده شد.

اندازه‌گیری محتوای فلاونوئید کل

از تکنیک رنگ‌سنجی کلرید آلومینیوم بائو و همکاران (۲۰۰۵) (۱۹) برای تعیین محتوای فلاونوئید کل (TFC) استفاده شد. به‌طور خلاصه، عصاره بابونه رقیق‌شده (۰/۲ میلی‌لیتر) با ٥ درصد NaNO2(۰/۱۵ میلی‌لیتر)، ۱۰ درصد AlCl36H2O (۰/۱۵ میلی‌لیتر)، و 1 NaOH مولار (۰/۵ میلی‌لیتر) ترکیب شد. پس از ۳۰ دقیقه انکوباسیون، جذب در ٤١٥ نانومتر خوانده شد. یافته‌های تعیین TFC که در سه تکرار انجام شد، به‌صورت میلی‌گرم معادل کوئرستین (QE) در هر گرم وزن خشک عصاره ارائه شد.

استخراج PBMCs از نمونه خون بیماران مبتلا به کووید-۱۹

ابتدا ۱۰ میلی‌لیتر خون از بیمار در لوله‌های هپارینه جمع‌آوری شد. در یک فالکون استریل خون جمع‌آوری‌شده با نسبت ۲ تا ۳ برابر حجم آن با PBS رقیق شد. خون رقیق‌شده به‌آرامی به روی فایکول اضافه شد. سپس به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه در دور g٤٠٠ سانتریفیوژ شد تا لایه‌های مختلف پلاسما، فایکول و گلبول‌های قرمز تشکیل شوند. در مرحله بعدی پس از آسپیره‌کردن لایه بالایی (پلاسما)، لایه توده ابریشکل (Buffy coat) که حاوی سلول‌های تک‌هسته‌ای و لنفوسیت‌ها هستند، جدا شده و به یک فالکون ۱۵ جدید انتقال داده شدند. برای حذف پلاکت‌ها و فایکول باقی‌مانده سلول‌ها دو بار با PBS شست و شو داده شدند. در انتها پس از سانتریفیوژ، محیط رویی کاملاً دور ریخته شد و به پلت سلولی محیط کشت ١٦٤٠ RPMI اضافه، و پیپتاژ شدند.

شمارش و کشت PBMC

شمارش سلول‌ها و تعیین تعداد کل سلول‌های زنده با ترکیب‌کردن میزان یکسانی (۱۵ میکرولیتر) از رنگ تریپان بلو و سوسپانسیون سلولی در لام نئوبار صورت گرفت و تعداد ۱۰۰,۰۰۰ سلول در هر چاهک پلیت ۹٦ خانه کشت داده شد (۲۰۰ میکرولیتر محلول حاوی ۱۰۰۰۰۰ سلول، دوزهای عصاره، RPMI-١٦٤٠، 10 درصد FBS و ۱ درصد پنی‌سیلین استرپتومایسین به هر چاهک اضافه شد). پلیت به مدت ٢٤ ساعت در انکوباتور دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، ٥ درصد CO2 و رطوبت ۹۵ درصد قرار گرفت.

سنجش سطح TNF-α به روش ELISA

به‌منظور سنجش سطوح سایتوکاین TNF-α، PBMCs با دوزهای 200µg، 300، 400 و ۵۰۰ عصاره اتانولی بابونه تیمار شدند. سنجش سایتوکاین از مایع رویی محیط کشت پس از ۲٤ ساعت با استفاده از کیت قابل دسترسی تجاری (R&D، ایالات متحده) مخصوص تعیین کمیت TNF-α انسانی انجام شد. ماده رویی کشت سلولی در چاهک‌های مناسب یک پلیت ۹٦ چاهکی قرار داده شدند. تمام معرف‌های کیت در دمای اتاق قرار داده شدند و سپس به‌آرامی مخلوط شدند و دقت شد که کف نکند. درمجموع سه تکرار جداگانه برای سنجش سایتوکاین از هر نمونه در نظر گرفته شد.

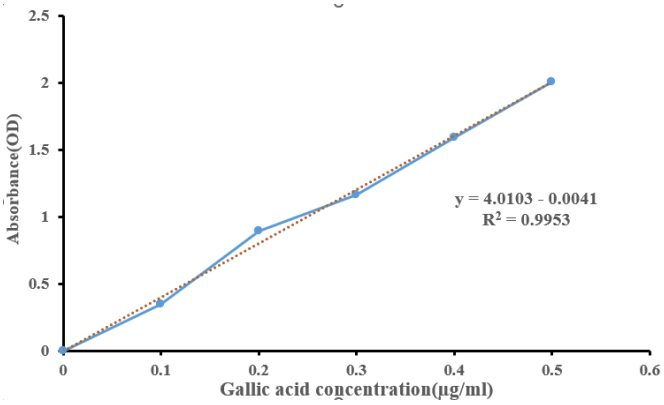
تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به شکل میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها به‌وسیله نرم‌افزار SPSS24 با آزمون‌های آماری ANOVA one-way انجام شد و با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism 9 ترسیم نمودارها صورت گرفت. مقادیر P value کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج

محتوای فنلی کل (TPC)

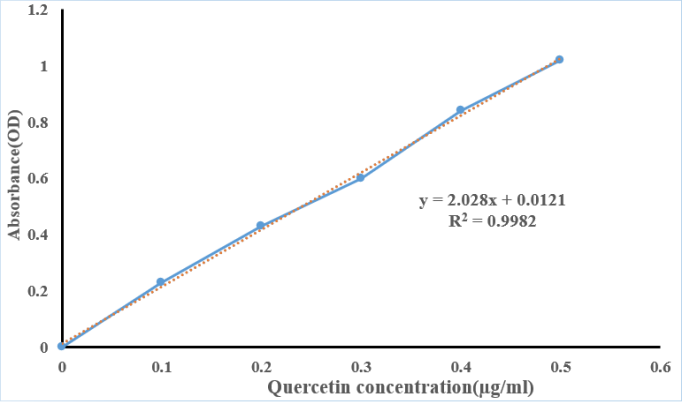
محتوای فنل کل در عصاره اتانولی خشک بابونه برآورد و به‌صورت معادل اسید گالیک (GAE) در هر گرم وزن خشک عصاره بیان شد. محتوای فنلی کل عصاره اتانولی ۲٤/۹٦ میلی‌گرم GAE/g عصاره خشک بود. معادله منحنی استاندارد اسید گالیک y = 4.0103 - 0.0041 با ضریب هم‌بستگی R2 = 0.9953 بود (شکل ۱) (۲۰).



شکل ۱. محتوای فنلی کل (TPC) بابونه (**Matricaria Chamomile L**)

محتوای فلاونوئید کل (TFC)

محتوای کل فلاونوئیدها در عصاره اتانولی خشک بابونه برآورد و به‌صورت معادل کوئرستین (QE) در هر گرم عصاره خشک بیان شد. محتوای فلاونوئید کل عصاره اتانولی ۱٦/۳۸ میلی‌گرم QE/g عصاره خشک بود. معادله منحنی استاندارد کوئرستین y = 2.028X + 0.0121 با ضریب هم‌بستگی R2 = 0.9982 (شکل ۲) بود (۲۰).

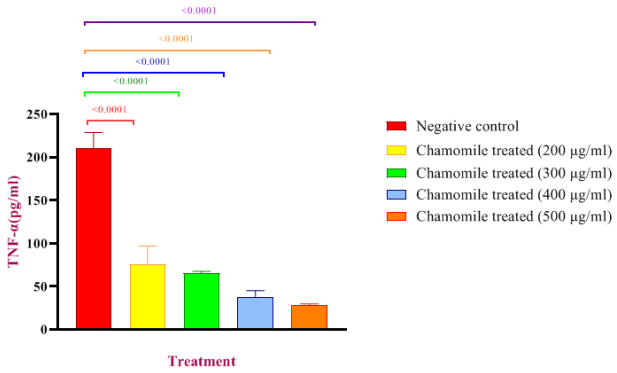


شکل ۲. محتوای فلاونوئید کل (**TFC**) بابونه (**Matricaria Chamomile L**)

میزان سایتوکاین پیش‌التهابی TNF-α پس از تیمار PBMCs با بابونه

سنجش میزان آزادسازی سایتوکاین پیش‌التهابی TNF-α پس از تیمار PBMCs با عصاره اتانولی بابونه نشان داد که PBMCها در گروه‌های تیمارشده با عصاره اتانولی بابونه (200µg، 300، 400 و ۵۰۰) سطوح سایتوکاین TNF-α کمتری نسبت به گروه تیمارنشده (p<۰/۰۰۰۱) تولید کردند (شکل ۳).

.



شکل ۳. اثر غلظت‌های مختلف عصاره اتانولی بابونه بر تولید TNF-α PBMCهای انسانی با غلظت‌های افزایشی (۲۰۰-۳۰۰-۴۰۰-۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) عصاره اتانولی بابونه تیمار شدند. سطوح TNF-α در محیط کشت سلولی PBMCهای انسانی تیمارشده با عصاره اتانولی بابونه به مدت ۲۴ ساعت تعیین شد. مقادیر به‌صورت میانگین ± SEM از سه آزمایش مستقل بیان می‌شوند. P < ۰/۰۵ نشان‌دهنده اثر معنادار عصاره اتانولی بابونه نسبت به سلول‌های تحریک‌نشده (شاهد) است.

بحث

بابونه یک گیاه دارویی است که به‌طور سنتی به‌عنوان عامل ضدالتهابی استفاده می‌شود. غلظت بالای پلی‌فنول‌ها، یک دسته اصلی از فیتوکمیکال‌ها با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی شناخته‌شده برای ارتقای سلامت، ممکن است دلیل مزایای سلامتی بابونه در این زمینه باشد (۲۱). پتانسیل ضدالتهابی بابونه از نظر بالینی در بیماران مبتلا به فلبیت به دلیل شیمی‌درمانی ضدنئوپلاستیک نشان داده شده است (۲۲). بابونه باعث مهار قابل توجهی در تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL1β، IL-6 و TNF-α می‌شود (۲۳). نشان داده شده است که بابونه یک مهارکننده انتخابی COX-2 با فعالیت‌های ضدالتهابی است (۲۴). همه این داده‌ها اثبات می‌کند که بابونه دارای فعالیت‌های ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی شناخته‌شده‌ای است. همچنین

پیشنهاد شده است که اثرات ضدالتهابی این گیاه ممکن است از طریق مهار تولید نیتریک اکسید (NO) میانجی‌گری شود (۲۳). در مطالعه حاضر برای نخستین‌بار اثرات ضدالتهابی بابونه بر التهاب بیش‌ازحد COVID-19 مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه فعالیت ضدالتهابی عصاره بابونه به‌دست‌آمده از اندام هوایی بابونه را نشان داد و نخستین شواهدی را ارائه می‌دهد که به نظر می‌رسد اثرات ضدالتهابی بابونه به‌واسطه هدف قراردادن سلول‌های ایمنی است. این گیاه، برای استفاده در یک محصول دارویی مکمل که به‌طور مؤثر التهاب را کاهش می‌دهد ایدهآل است.

تحقیقات قبلی تفاوت قابل توجهی در سطوح TNF-α بین بیماران COVID-19 شدید و بیماران COVID-19 غیرشدید گزارش کرده‌اند (۲۵). مطابق با مطالعات قبلی که نقش ضدالتهابی بابونه را نشان می‌دهند، این آزمایش همچنین نشان داد که عصاره اتانولی بابونه با کاهش تولید TNF-α به‌واسطه PBMCs، التهاب را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. مطابق با نتایجی که تاکنون توضیح داده شد، مطالعه Almalki و همکاران (۲۰۱۹) که برای تعیین اثرات آزمایشگاهی عصاره بابونه بر تکثیر لنفوسیت‌ها و همچنین میزان زنده‌ماندن و سطح القای سایتوکاین‌های پیش‌التهابی PBMCهای انسانی طراحی شده بود، نشان داد که عصاره بابونه تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله TNF-α را با مهار بیان ژن‌های این سایتوکاین‌ها مهار کرد و استفاده از عصاره بابونه به‌عنوان یک عامل ضدالتهابی مؤثر حمایت کرد (۲۶). این یافته‌ها همچنین با نتایج گزارش‌شده توسط Cicco و همکاران (۲۰۲۳) مطابقت دارد، و حاکی از این است که درمان ماکروفاژهای موش و انسان تحریک‌شده با IFN-γ و LPS با غلظت غیرسمی اسانس بابونه (EOs) به کاهش قابل توجه این سایتوکاین، هم در مایع رویی سلول و هم در سطح mRNA منجر می‌شود (۲۷). Menghini و همکاران (۲۰۱۶) اثرات تعدیل‌کننده ایمنی احتمالی عصاره‌های بابونه را بررسی کرده‌اند و مهار قابل‌توجهی از فعالیت TNF-α و IL-6 هم در سطوح پایه و هم تحریک‌شده با LPS در نمونه‌های کولون موش را یافتند (۲۸). در مطالعه Curra و همکاران (۲۰۱۳)، کاهش سطح بافتی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (IL-1β و TNF-α) در طول ایجاد موکوزیت دهان به دنبال شیمی‌درمانی به دنبال درمان بابونه مشاهده شد (۲۹). در مطالعه Srivastava و همکاران (۲۰۰۹)، درمان بابونه از انتشار پروستاگلاندین E2 ناشی از LPS در ماکروفاژهای RAW 264.7 جلوگیری کرد. مشخص شد که این اثر به دلیل مهار فعالیت آنزیم COX-2 با بابونه است. علاوه‌براین، بابونه باعث کاهش بیان COX-2 و بیان پروتئین ناشی از LPS شد، بدون اینکه بر بیان COX-1 تأثیر بگذارد (۲۶). α-بیزابولول (α-bis)، ترکیبی از اسانس بابونه، علاقه محققان را برانگیخته است. در مطالعه D'Almeida و همکاران (۲۰۱۷)، نانوکپسول‌های α-bis به‌طور قابل توجهی واکنش‌پذیری بیش از حد راه هوایی، نفوذ نوتروفیل، فعالیت میلوپراکسیداز، سطوح کموکاین (KC و MIP-2) و آسیب ریه بافتی را در مدل موشی ARDS کاهش دادند. به موازات آن، تولید کموکاین‌های پیش‌التهابی و فسفوریلاسیون/ فعال‌سازی ERK، p38، و JNK را در بافت ریه مهار کرد (۳۰). در حمایت از این یافته‌ها، مطالعه‌ای توسط McKay و همکاران (۲۰۰۶) با استفاده از عصاره‌های Matricaria recutita L.. که در آن ترکیبات اصلی روغن α-bis و اکسیدهای آن هستند، نفوذ لکوسیتی ناشی از تزریق هم‌زمان کاراگینان (carrageenan) و پروستاگلاندین E1 را در موش ویستار مهار کرد (۳۱). به‌طور مشابه، درمان با α-bis مهاجرت لکوسیت‌ها به حفره‌های صفاقی را پس از تزریق داخل صفاقی کاراگینان در موش‌ها کاهش داد. در همان مطالعه توسط Rocha و همکاران (۲۰۱۱)، این مولکول توانست به‌طور قابل توجهی فعالیت میلوپراکسیداز را در مایع صفاقی موش‌های مبتلا به پریتونیت القایی و همچنین

در یک روش آزمایشگاهی دگرانولاسیون نوتروفیل با استفاده از فوربول-میریستات-استات کاهش دهد (۳۲). آپیژنین و کوئرستین اصلی‌ترین مواد ضدالتهابی فنلی هستند که در بابونه یافت می‌شوند (۳۳). مطالعات نشان می‌دهند که آپیژنین به‌طور قابل توجهی فعالیت آنزیم پیش‌التهابی را با مهار بیان mRNA COX و iNOS کاهش می‌دهد (۳٤, ۳۵). علاوه‌براین، نشان داده شده است که IL-6 و IL-8 را سرکوب می‌کند و درعین‌حال بیان مولکول‌های چسبندگی ICAM-1، VCAM-1 و E-selectin ناشی از سایتوکاین را کاهش می‌دهد (۳٦). در مطالعه Drummond و همکاران (۲۰۱۳)، آپیژنین، از ۱۰ میلی‌مولار و بیشتر، فعالیت ضدالتهابی خوبی در کاهش TNF-α در حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد نشان داد (۲۳). Shanmugam و همکاران (۲۰۰۸) کاهش مشابهی در TNF-α حدود ٦۰ درصد بین ۱۰ تا ۲۰ میلی مولار آپیژنین انکوبه شده با ماکروفاژهای موش را توصیف کردند (۳۷). نشان داده شده است که کوئرستین تولید NO و TNF-α را در ماکروفاژهای انسانی کاهش داده و همچنین COX-2 و iNOS-mRNA را کاهش می‌دهد (۳۸). همچنین کاهش قابل توجهی در سایتوکاین‌های التهابی IL-6 و TNF-α در پاسخ به کوئرستین در مطالعه Drummond و همکاران (۲۰۱۳) نشان داده شد (۲۳). به‌طور مشابه، Rao و همکاران (۲۰۰۵)، کاهش ٤۰ درصدی TNF-α را در ماکروفاژهای صفاقی موش تحت درمان با کوئرستین گزارش کردند (۳۹). Comalada و همکاران ۷٦ درصد مهار TNF-α پس از تیمار با ۲۵ میلی‌مولار کوئرستین در انکوباسیون ماکروفاژهای موش گزارش کردند (٤۰).

پیشنهادها

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، عصاره اتانولی بابونه قادر به کاهش تولید TNF-α در PBMCهای بیماران COVID-19 است. اگرچه مطالعات بیشتری برای ارزیابی اثرات عصاره‌های مختلف بابونه در تعدیل سایر عوامل التهابی از جمله سایر سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و سلول‌های ایمنی درگیر در پاتولوژی COVID-19 مورد نیاز است. علاوه‌براین، برای دستیابی به نتایج بالینی مرتبط در مورد استفاده از بابونه برای درمان کووید-۱۹، آزمایش‌های بالینی لازم است. جدای از خواص دارویی، گزارش‌های متعددی نگرانی در مورد اثرات سمی بابونه مانند واکنش‌های آلرژیک به دنبال مصرف خوراکی (٥٦) و درماتیت تماسی به دنبال کاربردهای موضعی (۵۷ و ۵۸) ایجاد کرده است. علاوه‌براین، فراورده‌های بابونه حاوی اجزایی به‌ویژه کامازولن، سیس-اسپیرواتر و ترانس اسپیرواتر هستند که فعالیت‌های بازدارنده آنزیم‌های اصلی متابولیسم داروهای انسانی را در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهند (۵۹)؛ بنابراین، پتانسیل تداخل بین بابونه و داروها باید در نظر گرفته شود.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با کد اخلاق **IR.SHAHED.REC.1400.129** در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه شاهد به تصویب رسیده است.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Zhang Hp, Sun Yl, Wang Yf, Yazici D, Azkur D, Ogulur I, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID- 19. Allergy. 2023;78(2):369-88.
2. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. Journal of medical virology. 2020;92(4):424-32.
3. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive care medicine. 2020;46(5):846-8.

4. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020;181(5):1036-45.
5. Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, Akdis CA, Akdis D, Akdis M, et al. Immunology of COVID- 19: mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—a report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Allergy. 2020;75(10):2445-76.
6. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, et al. Immune response to SARS- CoV- 2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID- 19. Allergy. 2020;75(7):1564-81.
7. Maggi E, Azzarone BG, Canonica GW, Moretta L. What we know and still ignore on COVID- 19 immune pathogenesis and a proposal based on the experience of allergic disorders. Allergy. 2022;77(4):1114-28.
8. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID- 19) implicate special control measures. Journal of medical virology. 2020;92(6):568-76.
9. Channappanavar R, Perlman S, editors. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology2017: Springer.
10. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, et al. COVID-19 infection: An overview on cytokine storm and related interventions. Virology Journal. 2022;19(1):1-15.
11. Denaro M, Smeriglio A, Barreca D, De Francesco C, Occhiuto C, Milano G, et al. Antiviral activity of plants and their isolated bioactive compounds: An update. Phytotherapy Research. 2020;34(4):742-68.
12. Frost R, Heinrich M, Pendry B, Bhamr S. COVID-19 and herbal medicine: A practitioner survey. European Journal of Integrative Medicine. 2021;48:101974.
13. Habibzadeh S, Zohalinezhad ME. Antiviral activity of Matricaria chamomilla in the treatment of COVID-19: Molecular Docking study. European Journal of Integrative Medicine. 2021;48:101975.
14. Chauhan ES, Jaya A. Chamomile an ancient aromatic plant-A review. J Ayurveda Med Sci. 2017;2(4):251-5.
15. Srivastava JK, Gupta S. Extraction, characterization, stability and biological activity of flavonoids isolated from chamomile flowers. Molecular and cellular pharmacology. 2009;1(3):138.
16. Rashidi R, Ghazanfari T, Radjabian T, Mirsharif ES. The effect of aqueous and ethanolic extracts of chamomile on the vital activity of peripheral blood leukocytes of patients with covid-19. Daneshvar Medicine. 2023;30(6):1-9.
17. Al-Dabbagh B, Elhaty IA, Elhaw M, Murali C, Al Mansoori A, Awad B, et al. Antioxidant and anticancer activities of chamomile (Matricaria recutita L.). BMC research notes. 2019;12(1):1-8.
18. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future. Molecular medicine reports. 2010;3(6):895-901.
19. Savini I, Arnone R, Catani MV, Avigliano L. Origanum vulgare induces apoptosis in human colon cancer caco2 cells. Nutrition and cancer. 2009;61(3):381-9.
20. Chen R, Curran J, Pu F, Zhuola Z, Bayon Y, Hunt JA. In vitro response of human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) to collagen films treated with cold plasma. Polymers. 2017;9(7):254.
21. da Silva Antonio A, Wiedemann LSM, Veiga-Junior VF. Natural products' role against COVID-19. RSC advances. 2020;10(39):23379-93.
22. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional modulation of immune function: analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. Frontiers in immunology. 2019:3160.
23. Drummond EM, Harbourne N, Marete E, Martyn D, Jacquier JC, O'Riordan D, et al. Inhibition of proinflammatory biomarkers in THP1 macrophages by polyphenols derived from chamomile, meadowsweet and willow bark. Phytotherapy Research. 2013;27(4):588-94.
24. Reis PEDd, Carvalho ECd, Bueno PCP, Bastos JK. Clinical application of Chamomilla recutita in phlebitis: dose response curve study. Revista latino-americana de enfermagem. 2011;19:03-10.
25. Bhaskaran N, Shukla S, Srivastava JK, Gupta S. Chamomile: an anti-inflammatory agent inhibits inducible nitric oxide synthase expression by blocking RelA/p65 activity. International journal of molecular medicine. 2010;26(6):935-40.
26. Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. Life sciences. 2009;85(19-20):663-9.
27. Tabet A, Boukhari A, Nouidjem Y. Phenolic content, HPLC analysis and antioxidant activity extract from Tamarix articulata. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. 2018;8.(۴)
28. Halim C, Mirza AF, Sari MI. The Association between TNF-α, IL-6, and Vitamin D Levels and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pathogens. 2022;11(2):195.
29. Almalki FA. Chamomile Extract Down Regulate the Expression Level of Pro-inflammatory Cytokine in PBMCs In Vitro. International Journal of Pharmaceutical Research. 2019;11.(۱)
30. D'Almeida APL, de Oliveira MTP, de Souza ÉT, de Sá Coutinho D, Ciambarella BT, Gomes

CR, et al. α-bisabolol-loaded lipid-core nanocapsules reduce lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in mice. International journal of nanomedicine. 2017;12:4479.
31. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (Matricaria recutita L.). Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 2006;20(7):519-30.
32. Rocha NFM, Rios ERV, Carvalho AMR, Cerqueira GS, Lopes AdA, Leal LKAM, et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of (−)-α-bisabolol in rodents. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2011;384:525-33.
33. Harbourne N, Jacquier JC, O'Riordan D. Optimisation of the extraction and processing conditions of chamomile (Matricaria chamomilla L.) for incorporation into a beverage. Food chemistry. 2009;115(1):15-9.
34. García-Mediavilla V, Crespo I, Collado PS, Esteller A, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ, et al. 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. European journal of pharmacology. 2007;557(2-3):221-9.
35. Liang Y-C, Huang Y-T, Tsai S-H, Lin-Shiau S-Y, Chen C-F, Lin J-K. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. Carcinogenesis. 1999;20(10):1945-52.
36. Gerritsen ME, Carley WW, Ranges GE, Shen C-P, Phan SA, Ligon GF, et al. Flavonoids inhibit cytokine-induced endothelial cell adhesion protein gene expression. The American journal of pathology. 1995;147(2):278.
37. Shanmugam K, Holmquist L, Steele M, Stuchbury G, Berbaum K, Schulz O, et al. Plant-derived polyphenols attenuate lipopolysaccharide-induced nitric oxide and tumour necrosis factor production in murine microglia and macrophages. Molecular nutrition & food research. 2008;52(4):427-38.
38. Tordiman C, Coge F, Andre N, Rique H, Spedding M, Bonnet J. Characterisation of cyclooxygenase 1 and 2 expression in mouse resident peritoneal macrophages in vitro; interactions of non steroidal anti-inflammatory drugs with COX2. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism. 1995;1256(2):249-56.
39. Rao YK, Fang S-H, Tzeng Y-M. Inhibitory effects of the flavonoids isolated from Waltheria indica on the production of NO, TNF-α and IL-12 in activated macrophages. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2005;28(5):912-5.
40. Comalada M, Ballester I, Bailon E, Sierra S, Xaus J, Gálvez J, et al. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure–activity relationship. Biochemical pharmacology. 2006;72(8):1010-21.