Journal of Gorgan University of Medical Sciences

e-ISSN: 2008-4080 p-ISSN: 1562-4765

2023 / Vol 24 / No 4

OPEN ACCESS

Original Paper

Hepatoprotective and Antioxidant Effects of Resveratrol Against Vincristine Sulfate Toxicity in Mice

Mahdi Vahidbalan (M.D)[1] , Mohammadreza Nasirzadeh (M.D)*[2]

1 Veterinarian, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

2 Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences,, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

Abstract

Background and Objective: Vincristine is an important anticancer drug, which is highly toxic to the liver. It is a naturally occurring polyphenol found in many plants. Some studies have shown the anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol. This study was conducted to determine the hepatoprotective and antioxidant effects of resveratrol against vincristine-induced toxicity in mice.

Methods: In this experimental study, 32 female NMRI mice weighing 25-30 grams were randomly divided into four groups (n=8): control, vincristine, vincristine + resveratrol, and resveratrol. The animals received vincristine intraperitoneally at a dose of 3 mg/kg/bw once a week for four weeks. They also received resveratrol at a dose of 30 mg/kg for 28 days through gastric gavage. At the end of the study, the activity of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) were measured. The level of antioxidant enzymes including superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), malondialdehyde (MDA) as well as total antioxidant capacity (TAC) was measured in the liver tissue of mice.

Results: The activities of ALT, AST, SOD, and GPX decreased in the vincristine group compared to the control group, while MDA level increased significantly ($P<0.05$). Treatment with resveratrol in the vincristine + resveratrol group improved the evaluated parameters compared to the vincristine group ($P<0.05$).

Conclusion: Resveratrol has protective and antioxidant effects against vincristine-induced oxidative damage in the liver of mice.

Keywords: Vincristine, Resveratrol, Liver, Oxidative Stress, Mice

***Corresponding Author:** Mohammadreza Nasirzadeh (M.D), E-mail: mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir & mr.nasirzadeh@yahoo.com

Received 28 Feb 2022
Final Revised 9 Aug 2022
Accepted 31 Aug 2022
Published Online 5 Apr 2023

Cite this article as: Vahidbalan M, Nasirzadeh M. [Hepatoprotective and Antioxidant Effects of Resveratrol Against Vincristine Sulfate Toxicity in Mice]. J Gorgan Univ Med Sci. 2023; 24(4): 44-50. [Article in Persian]

© The author(s)

Owned: Golestan University of Medical Sciences **Publisher:** Deputy of Research and Technology

مجله دانشگاه علوم پزشکی گرگان

زمستان ۱۴۰۱ / دوره ۲۴ / شماره ۴ (پی در پی ۸۴)

دارای رتبه علمی -پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

e-ISSN: ۲۰۰۸-۴۰۸۰ p-ISSN: ۱۵۶۲-۴۷۶۵

با دسترسی آزاد

تحقیقی

اثر محافظت کبدی و آنتی‌اکسیدانی رزوراترول در برابر سمیت ناشی از وینکریستین سولفات در موش سوری

دکتر مهدی وحید بالان[۱]، دکتر محمدرضا نصیرزاده*[۲]

[۱] دانش آموخته دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

[۲] استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: *وینکریستین به عنوان یک داروی ضدسرطان مهم، برای کبد بسیار سمی است. رزوراترول یک پلی فنل طبیعی است که در منابع گیاهی مختلف یافت می‌شود. مطالعات چندی نشان‌دهنده اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی رزوراترول هستند. این مطالعه به منظور تعیین اثر محافظت کبدی و آنتی‌اکسیدانی رزوراترول در برابر سمیت ناشی از وینکریستین سولفات روی موش سوری انجام شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش سوری ماده بالغ نژاد NMRI با وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم به طور تصادفی به ٤ گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل، گروه وینکریستین، گروه وینکریستین + رزوراترول و گروه رزوراترول تقسیم شدند. موش‌ها داروی وینکریستین را به‌صورت صفاقی با دوز ۲mg/kg/bw هفته‌ای یک‌بار به مدت ٤ هفته و رزوراترول را با دوز ۳۰mg/kg/bw به مدت ۲۸ روز از طریق گاواژ معدی دریافت کردند. در پایان مطالعه میزان فعالیت آنزیم‌های کبدی ALT و AST سرم اندازه‌گیری شد. فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شامل GPX، SOD، سطح مالون دی‌آلدئید و میزان ظرفیت تام آنتی اکسیدانی کبد اندازه‌گیری شد.*

یافته‌ها: *فعالیت آنزیم‌های کبدی ALT و AST و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD و GPX در گروه وینکریستین در مقایسه با گروه کنترل کاهش و سطح مالون دی‌آلدئید افزایش معنی‌داری یافت (P<۰/۰۵). همچنین تیمار با رزوراترول در گروه وینکریستین + رزوراترول در مقایسه با گروه وینکریستین موجب بهبود معنی‌دار پارامترهای مورد ارزیابی گردید (P<۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *رزوراترول در برابر آسیب اکسیداتیو القاشده توسط وینکریستین در بافت کبد موش سوری اثر محافظتی و آنتی‌اکسیدانی دارد.*

واژه‌های کلیدی: *وینکریستین ، رزوراترول ، کبد ، استرس اکسیداتیو ، موش سوری*

* نویسنده مسؤول: دکتر محمدرضا نصیرزاده ، پست الکترونیکی mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir ، mr.nasirzadeh@yahoo.com

نشانی: تبریز، سه راهی اهر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، دانشکده دامپزشکی، بخش فیزیولوژی، تلفن ۰۴۱-۳۶۳۷۲۲۷۴، نمابر ۰۴۱-۳۶۳۷۳۹۳۵

وصول ۱۴۰۰/۱۲/۹ اصلاح نهایی ۱۴۰۱/۵/۱۸ پذیرش ۱۴۰۱/۶/۹ انتشار ۱۴۰۲/۱/۱۶

مقدمه

کبد اندامی کلیدی است که متابولیسم، ترشح و ذخیره مواد را تنظیم و سم‌زدایی می‌کند. آسیب کبدی موجب اختلال در این اعمال می‌شود. سلول‌های کبدی دارای تعدادی مکانیسم جبرانی برای مقابله با گونه‌های واکنشی اکسیژن هستند. عمل کبد در این شرایط القای پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی مانند SOD (superoxide dismutase)، کاتالاز و GPX (glutathione peroxidase) است. این سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی با حذف مستقیم یا پی در پی گونه‌های واکنشی اکسیژن عمل می‌کند. در نتیجه فعالیت آنها را خاتمه می‌دهد. عدم تعادل بین نیروهای اکسیداتیو و سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی باعث آسیب اکسیداتیو می‌شود که در بیماری‌های مختلف مانند آترواسکلروز، دیابت، سرطان و سیروز کبدی نقش دارد. گونه‌های واکنشی اکسیژن به‌طور مداوم در شرایط فیزیولوژیکی تولید می‌شود و به‌طور مداوم توسط چندین سیستم آنتی‌اکسیدانی داخل و خارج سلول از بین می‌روند.[۱]

وینکریستین یک ترکیب قلیایی طبیعی است که از برگ‌های گیاه *Catharanthus roseus* قابل استخراج است.[۲] شواهد نشان داده است که وینکریستین یک ترکیب به شدت فعال وابسته به سیکل سلول است که توبولین را هدف قرار داده و موجب دپلیمریزاسیون میکروتوبول وآپوپتوز در سلول‌های میتوزی می‌شود. تداخل بین وینکریستین و میکروتوبول‌ها باعث تغییر در ساختار و عملکرد دوک به‌صورت وابسته به دوز می‌شود.[۳] مواجهه با غلظت کم و به‌صورت کوتاه مدت موجب توقف میتوز برگشت‌پذیر، جلوگیری از جور شدن کروموزوم‌ها و باعث برخی ناهنجاری‌ها در شکل و

پلیمریزاسیون میکروتوبول‌های دوک می‌شود.[۴] در مواجهه طولانی مدت با غلظت بالای وینکریستین تخریب و دپلیمریزاسیون طولانی مدت میکروتوبول‌ها و در نتیجه سمیت سلولی کشنده رخ می‌دهد.[۳] به همین دلیل وینکریستین به عنوان یک ماده ضدسرطان مطرح است که به‌طور گسترده‌ای در اهداف درمانی به ویژه در بدخیمی‌های کودکان و هماتولوژی بالغین مصرف می‌شود.[۳] وینکریستین سولفات شکل رایج به کار رفته در مدیریت شیمی‌درمانی انواع بدخیمی‌ها در بیماران است.[۵] علی‌رغم فعالیت قوی ضدتوموری، وینکریستین دارای اثرات سمیت سلولی بر سلول‌های طبیعی نیز است. مطالعات بسیاری اثرات سمیت سلولی وینکریستین بر سلول‌های مختلف از جمله سلول‌های کبدی، پانکراس و لنفاوی را گزارش کرده‌اند.[۶] به منظور افزایش اثرات درمانی وینکریستین ضروری است که دوز آن افزایش یابد؛ اما به دلیل سمیت سلولی آن محدودیت وجود دارد. در مطالعه هرچگانی و همکاران عصاره زعفران در دوزهای بالا در برابر سمیت کبدی القاء شده با وینکریستین، اثرات محافظتی داشت و موجب کاهش سطح آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین گردید.[۳] رزوراترول یک پلی‌فنول طبیعی است که در منابع گیاهی بسیاری از جمله انگور، تمشک، توت و آجیل وجود دارد. پلی‌فنول‌های غذا با استفاده از مکانیسم‌های مولکولی متعدد و با اثر در مسیرهای سیگنالینگ آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، اثر شیمیایی پیشگیری کننده خود را اعمال می‌کنند.[۷و۸] مطالعات بسیاری روی اثرات رزوراترول نشان‌دهنده اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضد پیری، حمایت کننده عروق، ضد ویروس، ضد قارچ و ضد میکروبی آن است.[۷-۹] اگرچه مطالعاتی اثرات مثبت رزوراترول بر سلامت را نشان داده‌اند؛ اما اطلاعات کمی در مورد اثرات محافظت کبدی آن پس از درمان با وینکریستین وجود دارد. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر محافظت کبدی و آنتی‌اکسیدانی رزوراترول در برابر سمیت ناشی از وینکریستین سولفات روی موش سوری انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۳۲ سر موش سوری ماده بالغ نژاد NMRI با وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم خریداری شده از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، در دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز طی سال ۱۳۹۹ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز (IR.IAU.TABRIZ.REC.1398.077) قرار گرفت و پروتکل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

حیوانات در شرایط یکسان با دسترسی آزاد به آب و غذا و در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه نوری روشنایی – تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. قبل از شروع آزمایش موش‌ها به مدت ۲ هفته به محل عادت داده شدند.

حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی به شرح زیر گروه‌بندی شدند.

گروه کنترل: دریافت کننده سرم فیزیولوژی با مقدار ۰/۱ میلی لیتر از طریق گاواژ معدی.

گروه وینکریستین (Vin): دریافت کننده داروی وینکریستین به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۳mg/kg یک بار در هفته به مدت ۴هفته.[۱۰]

گروه وینکریستین + رزواترول (Vin+Res): دریافت کننده داروی وینکریستین به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۳mg/kg هفته‌ای یک‌بار و رزوراترول با دوز ۳۰ mg/kg به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ معدی.[۱۱]

گروه رزوراترول (Res): دریافت کننده رزوراترول با دوز ۳۰ mg/kg به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ معدی.[۱۱]

داروی وینکریستین سولفات (ساخت شرکت Sigma) در محلول PBS استریل (۰/۵ mg/kg) حل شد و به‌صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق گردید. رزوراترول تهیه شده (ساخت شرکت Nutrabio) به‌صورت محلول آبی و با استفاده از گاواژ معدی روزانه ساعت ۱۰ صبح به موش‌ها خورانده شد.

در پایان دوره مطالعه حیوانات با استفاده از داروی کتامین و زایلازین به‌صورت داخل صفاقی تحت بیهوشی جراحی و خون‌گیری از قلب انجام گرفت. برای جدا سازی سرم، نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد و تا اندازه‌گیری آنزیم‌های سرمی کبد در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. سپس محوطه شکمی باز و نمونه بافت کبد برداشته و بلافاصله با سرم نرمال سالین شسته شد. نمونه‌های کبد در نیتروژن مایع منجمد وتا زمان اندازه‌گیری آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در دمای ۸۰- سانتی‌گراد نگهداری شد.

پس از شستشوی نمونه بافتی با استفاده از بافر فسفات (PBS, pH=7.4) یک گرم از بافت کبد در ۵ میلی‌لیتر بافر سرد (Tris-Hcl 50 mM, pH=7.5, EDTA 5mM, DTT 1mM) هموژنیزه شد. سپس محلول حاصل با سرعت ۱۰۰۰۰ دور به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ و مایع رویی حاصل برای ارزیابی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و شاخص پراکسیداسیون چربی بافت کبد مورد استفاده قرار گرفت.[۱۲]

اندازه‌گیری سوپراکسید دسموتاز (SOD) : در این روش از گزانتین و گزانتین اکسیداز برای تولید رادیکال‌های سوپراکسید استفاده می‌شود. این رادیکال‌ها با I.N.T یا 5-(4-nitrophenol)-3-(iodophenyl) phenyltetrazolium chloride-2 واکنش می‌دهند و رنگ قرمز فورمازون تولید می‌کنند که در طول موج ۵۰۵ nm اندازه‌گیری می‌شود. این فاکتور با استفاده از کیت RANSOD

(Randox انگلستان) اندازه‌گیری شد.[۱۳]

اندازه‌گیری گلوتاتیون پراکسیداز (GPX): آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز واکنش اکسیداسیون گلوتاتیون (GSH) را توسط کومن هیدروپراکسید کاتالیز می‌نماید. در حضور آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز و NADPH، گلوتاتیون اکسید شده (GSSG) مجدداً به گلوتاتیون احیاء تبدیل می‌شود که این احیاء با اکسیداسیون همزمان ADPH به +NADP همراه است. در این واکنش کاهش جذب نوری در طول موج ۳۴۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. این فاکتور با استفاده از کیت RANSEL (Randox انگلستان) اندازه‌گیری شد.[۱۳]

اندازه‌گیری مالون دی آلدئید (Malondialdehyde: MDA): این روش بر پایه واکنش با تیو باربیتوریک اسید (TBARS)، اندازه‌گیری جذب با روش اسپکتروفتومتری و مقایسه با منحنی استاندارد است.[۱۳]

اندازه‌گیری ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (Total antioxidant capacity: TAC): ABTS (2, 2-Azino-di-{3-ethylbenzthiazoline sulphonate}) با یک پراکسیداز و آب اکسیژنه مجاور می‌شود تا رادیکال‌های +ABTS تولید نماید. این ماده، رنگ آبی- سبز دارد که در طول موج ۶۰۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. آنتی‌اکسیدان‌های موجود در نمونه تولید این رنگ را تضعیف می‌کنند. این فاکتور با استفاده از کیت آزمایشگاهی Randox Total Antioxidant (Randox انگلستان) اندازه‌گیری شد.[۱۴]

اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی ALT و AST: آنزیم‌های کبدی آلانین آمینوترانسفراز و آسپارتات ترانسفراز در نمونه‌های سرمی حیوانات گروه‌های مختلف مورد مطالعه، مطابق دستورالعمل شرکت سازنده (زیست شیمی ایران) و به روش فتومتری اندازه‌گیری شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-22 تجزیه و تحلیل شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کورموگروف – اسمیرنوف، همچنین ضرایب عدم تقارن و کشیدگی بررسی و نرمال بودن داده‌ها و باقیمانده‌های مدل تجزیه واریانس تایید شد. داده‌های به‌دست‌آمده کمی به‌صورت میانگین و انحراف استاندارد ارایه و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها توسط آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

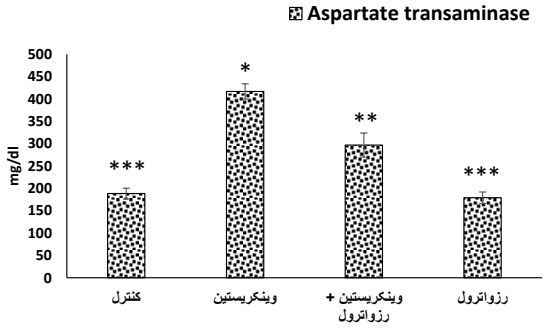
یافته‌ها

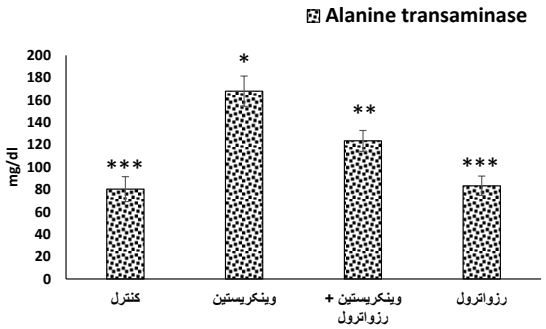
مقایسه میانگین غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی ALT و AST در نمونه‌های سرمی موش‌های گروه‌های مختلف مشخص نمود که در گروه وینکریستین در مقایسه با سایر گروه‌ها غلظت سرمی هر دو آنزیم کبدی ALT و AST افزایش معنی‌داری داشته است (P<۰/۰۵). هرچند با تجویز رزوراترول سطح سرمی این آنزیم‌ها در گروه وینکریستین + رزواترول افزایش یافت؛ اما بین گروه وینکریستین + رزواترول با گروه وینکریستین تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت. همچنین مشخص گردید بین گروه رزوراترول با گروه وینکریستین + رزواترول اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (نمودار یک).

میانگین MDA بین گروه کنترل با گروه وینکریستین و گروه وینکریستین + رزواترول تفاوت معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۵). میانگین MDA بین گروه رزوراترول با گروه وینکریستین + رزواترول اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۲).

بین TAC گروه کنترل با گروه وینکریستین و گروه وینکریستین + رزواترول تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P<۰/۰۵). در حالی که بین گروه کنترل با گروه رزوراترول این تفاوت معنی‌دار نبود (نمودار ۲).

نتایج SOD و GPX مشابه یافته‌های شاخص TAC بود. به طوری که بین گروه وینکریستین با سایر گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت (P<۰/۰۵). همچنین تجویز رزوراترول توانست فعالیت این آنزیم‌ها را در بافت کبد گروه وینکریستین + رزواترول افزایش دهد. چنانچه بین گروه وینکریستین + رزواترول با گروه وینکریستین تفاوت معنی‌داری یافت شد (نمودار۳).

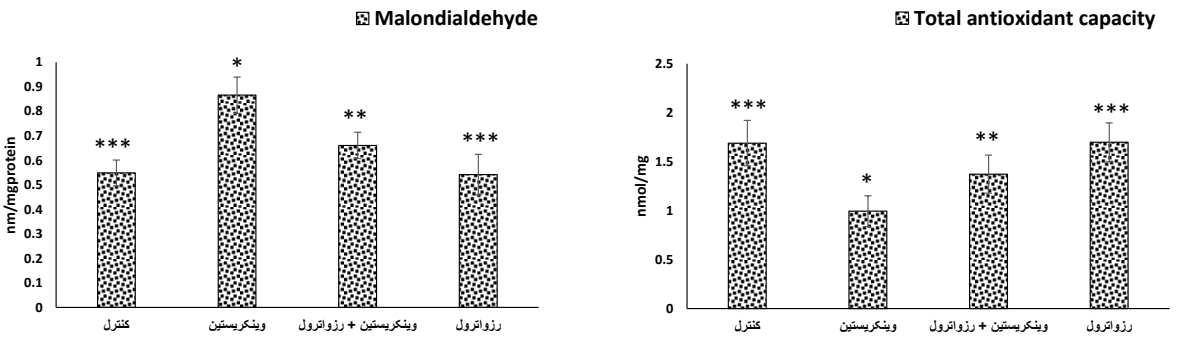




نمودار ۱: مقایسه میانگین فعالیت آنزیم AST و ALT در موش‌های گروه‌های مختلف مورد مطالعه

گروه کنترل: دریافت کننده سرم فیزیولوژی با مقدار ۰/۱ میلی لیتر از طریق گاواژ معدی؛ گروه وینکریستین: دریافت کننده داروی وینکریستین به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۳mg/kg یک بار در هفته به مدت ۴هفته؛ گروه وینکریستین + رزواترول: دریافت کننده داروی وینکریستین به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۳mg/kg هفته‌ای یک‌بار و رزوراترول با دوز ۳۰ mg/kg به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ معدی؛ گروه رزوراترول: دریافت کننده رزوراترول با دوز ۳۰ mg/kg به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ معدی.

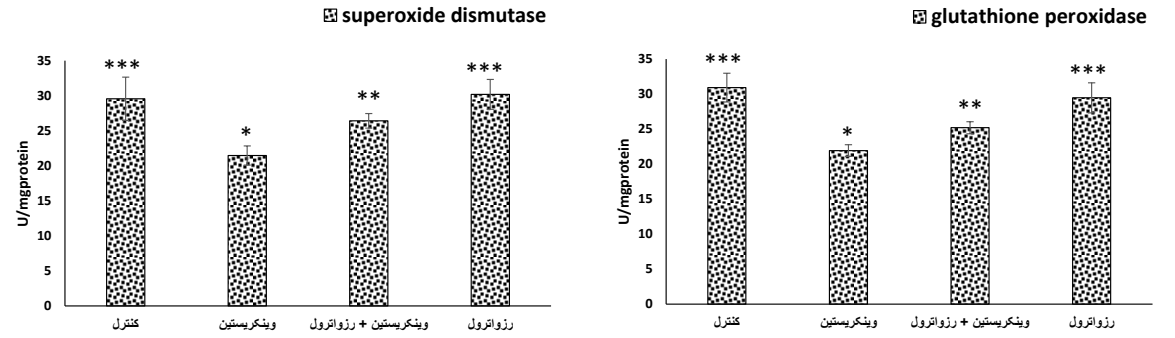
* P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار بین گروه وینکریستین با سایر گروه‌ها؛ ** P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار بین گروه وینکریستین + رزواترول با سایر گروه‌ها؛ *** P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل



نمودار ۲ : مقایسه میانگین سطح MDA و TAC دربافت کبد موش‌های گروه‌های مختلف مورد مطالعه

گروه کنترل: دریافت کننده سرم فیزیولوژی با مقدار ۰/۱ میلی لیتر از طریق گاواژ معدی؛ گروه وینکریستین: دریافت کننده داروی وینکریستین به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۳mg/kg یک بار در هفته به مدت ۴هفته؛ گروه وینکریستین + رزوراترول: دریافت کننده داروی وینکریستین به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۳mg/kg هفته‌ای یک‌بار و رزوراترول با دوز mg/kg ۳۰ به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ معدی؛ گروه رزوراترول: دریافت کننده رزوراترول با دوز mg/kg ۳۰ به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ معدی.

* P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار بین گروه وینکریستین با سایر گروه‌ها؛ ** P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار بین گروه وینکریستین + رزوراترول با سایر گروه‌ها؛ *** P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل



نمودار ۳ : مقایسه میانگین میزان فعالیت آنزیم آنتی اکسیدان SOD و GPX در بافت کبد موش‌های گروه‌های مختلف مورد مطالعه

گروه کنترل: دریافت کننده سرم فیزیولوژی با مقدار ۰/۱ میلی لیتر از طریق گاواژ معدی؛ گروه وینکریستین: دریافت کننده داروی وینکریستین به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۳mg/kg یک بار در هفته به مدت ۴هفته؛ گروه وینکریستین + رزوراترول: دریافت کننده داروی وینکریستین به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۳mg/kg هفته‌ای یک‌بار و رزوراترول با دوز mg/kg ۳۰ به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ معدی؛ گروه رزوراترول: دریافت کننده رزوراترول با دوز mg/kg ۳۰ به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ معدی.

* P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار بین گروه وینکریستین با سایر گروه‌ها؛ ** P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار بین گروه وینکریستین + رزوراترول با سایر گروه‌ها؛ *** P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز وینکریستین موجب آسیب کبدی شده است. چنانچه سطح سرمی آنزیم‌های کبدی AST و ALT به‌طور معنی‌داری در موش‌های دریافت کننده وینکریستین نسبت به موش‌های گروه کنترل افزایش یافت. همچنین سطح MDA بافت کبد حیوانات دریافت کننده وینکریستین افزایش و مقادیر TAC و نیز میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD و GPX در در این حیوانات به‌طور معنی‌داری کاهش یافتند. در مطالعه Gedik و همکاران که اثر رزوراترول بر آسیب ایسکمی- رپرفوزیون کبدی در موش‌های صحرایی بررسی شد؛ رزوراترول فعالیت آنزیم ALT را افزایش داد. در حالی که موجب کاهش معنی‌دار MDA، شدت آسیب کبدی و تغییرات بافتی گردید. همچنین رزوراترول فعالیت آنزیم‌های SOD و CAT را افزایش داد.[۱۵] در مطالعه Plin و همکاران رزوراترول طبیعی فیتوآلکسین (phytoalexin) از صدمات کبدی ناشی از سرما جلوگیری نمود. آنها دریافتند که رزوراترول پراکسیداسیون لیپیدی را مهار و از فعالیت میتوکندریایی محافظت می‌نماید.[۱۶] همچنین Schmatz و همکاران اثرات رزوراترول بر پارامترهای بیوشیمیایی و فاکتورهای استرس اکسیداتیو بافت کبد موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین را بررسی نمودند. در آن تحقیق حیوانات به مدت ۳۰ روز با دوزهای ۲۰mg/kg یا ۱۰ رزوراترول تیمار شدند. در موش‌های صحرایی دریافت کننده رزوراترول MDA کاهش و SOD وCAT افزایش یافت. همچنین فعالیت آنزیم‌های ALT وAST در سرم موش‌های صحرایی که رزوراترول دریافت نکردند؛ افزایش یافت.[۱۷] جنبه مهم دیگری که در این مطالعه مورد بحث قرار می‌گیرد؛ فعالیت آمینوترانسفرازهای سرم است که از دیرباز به عنوان شاخص‌های حساس آسیب کبدی مطرح هستند. آسیب به سلول‌های کبدی عملکرد انتقال و نفوذپذیری غشاء را تغییر می‌دهد و منجر به نشت آنزیم‌ها از سلول‌ها می‌شود. بنابراین، آزاد شدن قابل توجه AST و ALT از سیتوزول کبد به گردش خون نشان‌دهنده آسیب شدید به غشای بافت کبد است.[۱۷] براین اساس، افزایش سطوح AST و ALT در گروه وینکریستین در مطالعه حاضر ممکن است در نتیجه تخریب

سلول‌های کبدی یا تغییر در نفوذپذیری غشاء سلولی باشد که نشانگر آسیب شدید سلول‌های کبدی ناشی از وینکریستین است. در مطالعه هرچگانی و همکاران تجویز وینکریستین در موش‌های صحرایی موجب آسیب شدید کبدی گردید که با افزایش آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP مشخص شد.[۳] همچنین در مطالعه Chen و همکاران اثر محافظتی رزوراترول در برابر آسیب کبدی ناشی از اتانول، حاصل توانایی آن در القای فعالیت SOD کبدی ارزیابی شد. یافته‌ها مشخص نمود که در حیوانات تیمار شده با رزوراترول همراه با کاهش سطح MDA فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان GPX، SOD و سطح TAC افزایش یافت. همچنین سطح سرمی آنزیم‌های کبدی ALT و AST نیز بالا رفت.[۱۸] یافته‌های تحقیق حاضر با مطالعات قبلی مطابقت دارد.[۳و۱۷و۱۸] نتایج مطالعه ما نشان داد تیمار گروه وینکریستین با رزوراترول به مدت ۴هفته توانسته است سطح سرمی آنزیم‌های کبدی ALT و AST را نسبت به گروه وینکریستین به‌طور معنی‌داری افزایش دهد. این نتایج نشانگر اثرات محافظت کبدی رزوراترول در برابر سمیت کبدی القا شده با وینکریستین است. همچنین مشخص گردید تیمار با رزوراترول در گروه وینکریستین + رزواترول به خوبی توانسته است؛ سطح MDA را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد. علاوه براین، مقدار TAC و نیز فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD و GPX نسبت به گروه وینکریستین به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. اگرچه رزوراترول می‌تواند از کبد در برابر آسیب ناشی از وینکریستین محافظت نماید؛ اما مکانیسم بهبودی این اختلالات توسط رزوراترول، به خوبی مشخص نشده است. شواهد اخیر نشانگر آن است که وینکریستین سولفات با تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو موجب آسیب بافتی می‌شود.[۱۸] به نظر می‌رسد مهار استرس اکسیداتیو و گونه‌های واکنشی اکسیژن ایجاد شده توسط وینکریستین یکی از مکانیسم‌هایی باشد که رزوراترول موجب بهبودی آسیب کبدی می‌گردد. همچنین مطالعات دیگری نشان داده‌اند که رزوراترول قادر است با کاهش سنتز نیتریک اکسایدسنتتاز-۲ اثرات ضدنکروزی و ضدآپوپتوزی داشته باشد. همچنین رزوراترول می‌تواند با حفظ محتوی ATP و افزایش گردش ATP میتوکندریایی، با اختلال متابولیسم انرژی ناشی از اتانول مقابله کند.[۱۹]

پراکسیداسیون لیپیدی به عنوان شاخص اصلی استرس اکسیداتیو در نظر گرفته می‌شود که در آن ROS با اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه واکنش می‌دهد و منجر به تشکیل فراورده‌های لیپیدی از جمله MDA می‌شود.[۲۰] پراکسیداسیون لیپیدی غشاهای بیولوژیکی منجر به ازبین رفتن سیالیت غشاء، تغییر در پتانسیل غشاء، افزایش نفوذپذیری و تغییر در اعمال گیرنده می‌شود.[۲۱] با این‌حال مطابق یافته‌های Martins و همکاران،[۲۰] مطالعه حاضر نشان داد که رزوراترول اثرات آنتی‌اکسیدانی دارد و قادر است سیستم آنتی‌اکسیدانی آندوژن را تقویت و گونه‌های اکسیژن واکنشی را پاک نماید. مخرب‌ترین گونه‌های واکنشی اکسیژن، سوپر اکسید (O_2^-) است که توسط آنزیم SOD برداشته می‌شود. محصولات این واکنش، آب اکسیژنه هستند که توسط آنزیم GPX به آب تبدیل می‌شود. یک سیستم آنتی‌اکسیدانی آندوژن از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از قبیل GPX ، SOD و CAT تشکیل می‌شود که مسؤول محافظت در برابر آسیب رادیکال‌های آزاد در شرایط in vivo هستند.[۲۲] عدم انجام مطالعه هیستوپاتولوژیک، محدودیت این مطالعه محسوب می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که آسیب کبدی القاء شده با وینکریستین موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بافت کبد و افزایش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی در موش‌ها می‌شود. احتمالاً تجویز رزوراترول به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی که دارد؛ می‌تواند سمیت کبدی ناشی از وینکریستین را کاهش دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه آقای مهدی وحید بالان برای اخذ درجه دکتری حرفه‌ای در رشته دامپزشکی از دانشکده دامپزشکی (شماره ۱۰۲۱۰۵۰۱۹۷۲۰۰۵) دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز بود. بدین‌وسیله از همه افرادی که ما را در اجرای این مطالعه یاری نمودند؛ تشکر می‌نماییم. بین نویسندگان تضاد منافعی وجود ندارد.

References

1. Hiraganahalli BD, Chinampudur VC, Dethe S, Mundkinajeddu D, Pandre MK, Balachandran J, et al. Hepatoprotective and antioxidant activity of standardized herbal extracts. Pharmacogn Mag. 2012 Apr; 8(30): 116-23. doi: 10.4103/0973-1296.96553

2. Kumar A, Patil D, Rajamohanan PR, Ahmad A. Isolation, purification and characterization of vinblastine and vincristine from endophytic fungus Fusarium oxysporum isolated from Catharanthus roseus. PLoS One. 2013 Sep; 8(9): e71805. doi: 10.1371/journal.pone.0071805

3. Harchegani AB, Khor A, Niha MM, Kaboutaraki HB, Shirvani H, Shahriary A. The hepatoprotective and antioxidative effect of saffron stigma alcoholic extract against vincristine sulfate induced toxicity in rats. Interdiscip Toxicol. 2019 Dec; 12(4): 186-91. doi: 10.2478/intox-2019-0023

4. Silverman JA, Deitcher SR. Marqibo® (vincristine sulfate liposome injection) improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Mar; 71(3): 555-64. doi: 10.1007/s00280-012-2042-4

5. Thakur V, Kush P, Pandey RS, Jain UK, Chandra R, Madan J. Vincristine sulfate loaded dextran microspheres amalgamated with thermosensitive gel offered sustained release and enhanced cytotoxicity in THP-1, human leukemia cells: In vitro and in vivo study. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2016 Apr; 61:

113-22. doi: 10.1016/j.msec.2015.12.015

6. Öğünç Y, Demirel M, Yakar A, İncesu Z. Vincristine and ε-viniferine-loaded PLGA-b-PEG nanoparticles: pharmaceutical characteristics, cellular uptake and cytotoxicity. J Microencapsul. 2017 Feb; 34(1): 38-46. doi: 10.1080/02652048.2017.1282549

7. Szliszka E, Krol W. The role of dietary polyphenols in tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis for cancer chemoprevention. Eur J Cancer Prev. 2011 Jan; 20(1): 63-69. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32833ecc48

8. Xiao Q, Zhu W, Feng W, Lee SS, Leung AW, Shen J, et al. A Review of Resveratrol as a Potent Chemoprotective and Synergistic Agent in Cancer Chemotherapy. Front Pharmacol. 2019 Jan; 9: 1534. doi: 10.3389/fphar.2018.01534

9. Zhu W, Qin W, Zhang K, Rottinghaus GE, Chen YC, Kliethermes B, Sauter ER. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. Nutr Cancer. 2012 Apr; 64(3): 393-400. doi: 10.1080/01635581.2012.654926

10. Geisler S, Doan RA, Strickland A, Huang X, Milbrandt J, DiAntonio A. Prevention of vincristine-induced peripheral neuropathy by genetic deletion of SARM1 in mice. Brain. 2016 Dec; 139(Pt 12): 3092-108. doi: 10.1093/brain/aww251

11. Li Z, Dong J, Wang M, Yan J, Hu Y, Liu Y, et al. Resveratrol ameliorates liver fibrosis induced by nonpathogenic Staphylococcus in BALB/c mice through inhibiting its growth. Mol Med. 2022 May; 28(1): 52. doi: 10.1186/s10020-022-00463-y

12. Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Ghaznavi R, Ghyasi R, Vatankhah AM. Voluntary Exercise Protects Heart from Oxidative Stress in Diabetic Rats. Adv Pharm Bull. 2015 Jun; 5(2): 231-36. doi: 10.15171/apb.2015.032

13. Somi MH, Hajipour B, Asl NA, Estakhri R, Azar AN, Zade MN, et al. Pioglitazone attenuates ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats. Transplant Proc. 2009 Dec; 41(10): 4105-109. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.09.075

14. Kurcer Z, Oguz E, Ozbilge H, Baba F, Aksoy N, Celik H, et al. Melatonin protects from ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats: this effect is not mediated by proinflammatory cytokines. J Pineal Res. 2007 Sep; 43(2): 172-78. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00459.x

15. Gedik E, Girgin S, Ozturk H, Obay BD, Ozturk H, Buyukbayram H. Resveratrol attenuates oxidative stress and histological alterations induced by liver ischemia/reperfusion in rats. World J Gastroenterol. 2008 Dec; 14(46): 7101-106. doi: 10.3748/wjg.14.7101

16. Plin C, Tillement JP, Berdeaux A, Morin D. Resveratrol protects against cold ischemia-warm reoxygenation-induced damages to mitochondria and cells in rat liver. Eur J Pharmacol. 2005 Dec; 528(1-3): 162-68. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.10.044

17. Schmatz R, Perreira LB, Stefanello N, Mazzanti C, Spanevello R, Gutierres J, et al. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. Biochimie. 2012 Feb; 94(2): 374-83. doi: 10.1016/j.biochi.2011.08.005

18. Chen WM, Shaw LH, Chang PJ, Tung SY, Chang TS, Shen CH, et al. Hepatoprotective effect of resveratrol against ethanol-induced oxidative stress through induction of superoxide dismutase in vivo and in vitro. Exp Ther Med. 2016 Apr; 11(4): 1231-38. doi: 10.3892/etm.2016.3077

19. Faghihzadeh F, Hekmatdoost A, Adibi P. Resveratrol and liver: A systematic review. J Res Med Sci. 2015 Aug; 20(8): 797-810. doi: 10.4103/1735-1995.168405

20. Martins DB, Lopes STA, Mazzanti CM, Spanevello RM, Schmatz R, Corrêa M, et al. Lipid peroxidation in rats treated with vincristine sulphate and nandrolone decanoate. Arq Bras Med Vet Zootec. 2011; 63: 107-13. doi: 10.1590/s0102-09352011000100017

21. Priyamvada S, Priyadarshini M, Arivarasu NA, Farooq N, Khan S, Khan SA, et al. Studies on the protective effect of dietary fish oil on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2008 Jun; 78(6): 369-81. doi: 10.1016/j.plefa.2008.04.008

22. Wang S, He G, Chen M, Zuo T, Xu W, Liu X. The Role of Antioxidant Enzymes in the Ovaries. Oxid Med Cell Longev. 2017; 2017: 4371714. doi: 10.1155/2017/4371714