مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و دو، شماره یازدهم، بهمن ۱۴۰۳
تاریخ دریافت:۱۴۰۳/۰۴/۱۷
تاریخ پذیرش:۱۴۰۳/۰۷/۲۹

اثر محافظت کلیوی رزوراترول در برابر استرس اکسیداتیو القا شده با وین‌کریستین در موش سوری ماده

محمدرضا نصیرزاده*[۱]، میرهادی خیاط نوری[۲]، سعید تقی‌نسب[۳]،
پویا نویدی‌فر[۳]، محمد بخشی[۳]، حیدر طایفه ستاری[۳]

مقاله پژوهشی

مقدمه: وین‌کریستین یک داروی ضد سرطان با کاربرد وسیع می‌باشد. رزوراترول یک پلی‌فنول طبیعی است که در منابع گیاهی بسیاری وجود دارد. مطالعات بسیاری اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی آن را گزارش کرده‌اند. در این مطالعه تاثیر رزوراترول بر آسیب کلیوی ایجاد شده توسط وین‌کریستین در موش سوری ماده بررسی شده است.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی- مداخله ای تعداد ۳۶ سر موش سوری ماده بالغ با وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم به طور تصادفی به ۴ گروه ۹ تایی تقسیم شد. ۱) کنترل ۲) وین‌کریستین ۳) وین‌کریستین-رزوراترول و ۴) رزوراترول. موش‌ها داروی وین‌کریستین را به میزان ۳mg/Kg هفته‌ای یک بار و رزوراترول را به میزان ۳۰mg/Kg روزانه به‌مدت ۲۸ روز از طریق گاواژ دریافت کردند. در پایان مطالعه شاخص پراکسیداسیون چربی (MDA) ، ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC)، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان سوپراکسید دسموتاز (SOD) وگلوتاتیون پراکسیداز (GPX) بافت کلیه اندازه‌گیری شد. داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف استاندارد ارائه و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۶و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که درگروه وین‌کریستین سطح سرمی اوره، کراتینین و سطح MDA بافت کلیه در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری داشته است (P=۰/۰۰۱). در حالیکه سطح TAC و میزان فعالیت آنزیم‌های GPX (P=۰/۰۰۱) و SOD (P=۰/۰۰۹) بافت کلیه در گروه وین‌کریستین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی¬داری داشته است (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که اثرات محافظتی رزوراترول احتمالاً به دلیل ویژگی های آنتی‌اکسیدانی بوده و توانسته است آسیب کلیوی ایحاد شده توسط وین‌کریستین را کاهش داده است.

واژه‌های کلیدی: رزوراترول، آسیب کلیوی، استرس اکسیداتیو، وین‌کریستین، موش سوری

ارجاع: نصیرزاده محمدرضا، خیاط نوری میر هادی، تقی‌نسب سعید، نویدی‌فر پویا، بخشی محمد، طایفه ستاری حیدر. **اثر محافظت کلیوی رزوراترول در برابر استرس اکسیداتیو القا شده با وین‌کریستین در موش سوری ماده.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۱۱): ۱۳-۸۴۰۴.

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاداسلامی، تبریز، ایران.
۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاداسلامی، تبریز، ایران.
۳-، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۴۱۰۱۵۱۰۸، پست الکترونیکی: mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir صندوق پستی: ۵۱۵۶۹۷۳۵۵۶

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

مقدمه

سرطان به عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان به‌شمار می‌رود که حتی در کشورهای توسعه یافته هم به‌طور گسترده‌ای مشاهده می‌شود (۱). شیمی‌درمانی شیوه عمومی درمان سرطان است که وجود بعضی محدودیت‌ها در تاثیر شیمی‌درمانی باعث می‌شود نتیجه ناموفقی از شیمی‌درمانی به‌دست آید (۲). وین‌کریستین یک ترکیب قلیایی طبیعی است که از برگ‌های گیاه *Catharanthus roseus* قابل استخراج است (۳). شواهد نشان داده است که وین‌کریستین یک ترکیب به‌شدت فعال وابسته به سیکل سلول است که توبولین را هدف قرار داده و موجب دپلیمریزاسیون میکروتوبول و آپوپتوز در سلول‌های میتوزی می‌شود. تداخل بین وین‌کریستین ومیکروتوبول‌ها باعث تغییر در ساختار وعملکرد دوک به‌صورت وابسته به دوز می‌شود (۴). مواجهه با غلظت کم و به‌صورت کوتاه‌مدت موجب توقف میتوز برگشت‌پذیر، جلوگیری از جور شدن کروموزوم‌ها و باعث برخی ناهنجاری‌ها در شکل و پلیمریزاسیون میکروتوبول‌های دوک می‌شود (۵). در مواجهه طولانی‌مدت با غلظت بالای وین‌کریستین تخریب و دپلیمریزاسیون طولانی‌مدت میکروتوبول‌ها ودر نتیجه سمیت سلولی کشنده رخ می‌دهد (۴). به همین دلیل وین‌کریستین به‌عنوان یک ماده ضدسرطان مطرح است که به‌طور گسترده‌ای در اهداف درمانی به‌ویژه در بدخیمی‌های کودکان و هماتولوژی بالغین مصرف می‌شود. وین‌کریستین سولفات شکل رایج به‌کار رفته در مدیریت شیمی‌درمانی انواع بدخیمی ها در بیماران است (۶). 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 (۷). جهت افزایش اثرات درمانی وین‌کریستین ضروری است که دوز آن افزایش یابد، اما به‌دلیل سمیت سلولی آن محدودیت وجود دارد. در واقع وین‌کریستین در مقادیر بالا در اغلب اندام‌ها و بافت‌ها به استثنای مغز، چشم و چربی تجمع می‌یابد. بدین ترتیب نکروز و زخم بافت نرم، سختی تنفسی، آسیب عصبی، آسیب کلیوی و کبدی در بیمارانی که در کوتاه‌مدت وین‌کریستین دریافت کرده‌اند، گزارش شده است (۸،۹). شاطی علی در سال ۲۰۱۹ طی مطالعه‌ای نشان داده است که تجویز طولانی‌مدت وین‌کریستین سولفات در موش صحرایی موجب آسیب کلیوی از طریق القای استرس اکسیداتیو می‌شود. بخوبی ثابت شده است که تولید بیش از حد گونه‌های واکنشی اکسیژن مالون‌دی‌آلدئید را افزایش و آنزیم‌های سیستم آنتی‌اکسیدان از جمله سوپراکسید دسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی را کاهش می‌دهد (۹). وضعیت آنتی‌اکسیدانی سلول تعیین کننده حساسیت سلول به آسیب اکسیداتیو است که معمولاً در پاسخ به استرس اکسیداتیو تغییر می‌کند (۱۰). بنابراین به ماده‌ای نیاز است که بتواند نفروتوکسیسیتی ناشی از وین‌کریستین را کاهش دهد تا قدرت اثر شیمی‌درمانی وین‌کریستن بهبود یابد. در سال‌های اخیر تحقیقات نشان داده که بعضی مواد غذایی با منشا گیاهی می‌توانند به عنوان داروی موثر علیه سرطان مورد استفاده قرار بگیرند. رزوراترول (۳،۵،۴´- تری هیدروکسی _ ترانس _استیلبن) یک پلی‌فنول طبیعی است که در منابع گیاهی بسیاری از جمله انگور، تمشک، توت، آجیل و دیگر غذاهای مصرفی انسان وجود دارد. پلی‌فنول‌های غذا با استفاده از مکانیسم‌های مولکولی متعدد وبا اثر در مسیرهای سیگنالینگ آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، اثر شیمیایی پیشگیری کننده خود را اعمال می‌کنند (۱۱،۱۲). مطالعات بسیاری روی اثرات رزوراترول نشان‌دهنده اثرات ضد التهابی، آنتیاکسیدانی، ضد پیری، حمایت کننده عروق، ضد ویروس، ضد قارچ و ضد میکروبی آن می‌باشد (۱۴-۱۲). مشخص شده است که وین‌کریستسن سولفات موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در موش صحرایی می‌شود (۹). مطالعه انجام شده توسط دوبرک و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان داد که تجویز تک دز داروی سیکلوسفامید و ایفوسفامید موجب تغییرات ساختاری در بافت کلیه نمی‌شود هرچند پرخونی خفیف تا متوسط و ضایعات التهابی ایجاد می‌کند (۱۵). هم‌چنین مشخص شده است که سوماتریپتان (آگونیست گیرنده

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

CC BY-NC 4.0

سروتونینی که در مدیریت دردهای میگرنی کاربرد دارد) در برابر سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین اثرات محافظت کلیوی دارد. سیس پلاتین ترکیب ضد سرطانی است که در اکثر سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۶). بیشتر داروهای شیمی‌درمانی نفروتوکسیسیتی ایجاد می‌کنند از این‌رو امروزه، تحقیقات در زمینه پیشگیری از سمیت کلیوی ناشی از شیمی‌درمانی متمرکز شده‌اند (۱۷). با توجه به اینکه از یک سو هزاران زن جوان مبتلا به سرطان سالیانه تشخیص داده می‌شوند وتحت سمیت شیمی‌درمانی و یا پرتو درمانی قرار می‌گیرند، و از سویی دیگر، حفظ تعادل بین تولید و حذف رادیکال‌های آزاد در پستانداران یک فاکتور کلیدی ضروری برای هر گونه فعالیت متابولیکی است (۱۸،۱۹). لذا هدف این مطالعه بررسی اثرات محافظتی رزوراترول برفعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بافت کلیه متعاقب استرس اکسیداتیو ایجاد شده توسط وین‌کریستین در موش سوری ماده است.

روش بررسی

این مطالعه تجربی - مداخله ای در سال ۱۴۰۱ در دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز انجام گرفت. در این مطالعه تعداد ۳۶ سر موش ماده کوچک سفید آزمایشگاهی بالغ با وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۹ تایی تقسیم شد. موش‌های هر ۴ گروه از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه و در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز به‌صورت ۵ حیوان در هر قفس و در شرایط یکسان با دسترسی آزاد به آب و غذا و در سطحی با دمای۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه نوری ۱۲/۱۲ روشنایی – تاریکی نگهداری شدند. حیوانات قبل از شروع آزمایش به مدت ۲ هفته به محل عادت داده شدند.

گروه‌های آزمایش

۱. گروه کنترل: گروه دریافت کننده سرم فیزیولوژی با مقدار ۰/۵ ml به صورت گاواژ

۲. گروه وین‌کریستین: دریافت کننده داروی وین‌کریستین به میزان mg/kg ۳ یک بار درهفته به مدت ۴هفته (۲۰).

۳. گروه رزوراترول: دریافت کننده رزوراترول به میزان 30 mg/kg (۲۱).

۴. گروه وین‌کریستین - رزواترول: دریافت کننده داروی وین‌کریستین به میزان mg/kg ۳ هفته ای یک بار به مدت ۴هفته و رزوراترول به میزان mg/kg ۳۰ به مدت ۴ هفته (۲۰،۲۱) .

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

نمونه‌برداری: در پایان دوره مطالعه حیوانات با استفاده از داروی کتامین mg/kg ۴۰ و زایلازین ۱۰mg/kg بصورت داخل صفاقی تحت بیهوشی جراحی قرار گرفته و پس از قطع سر نمونه خون جمع‌آوری شد. برای جداسازی سرم نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شده و تا اندازه‌گیری اوره وکراتینین در فریزر ۸۰- نگهداری شد. پس از اخذ نمونه خون محوطه شکمی باز و کلیه راست حیوان برداشته و بلافصله با سرم نرمال سالین شسته شد. کلیه راست در نیتروژن مایع منجمد و تا زمان اندازه‌گیری آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در ۸۰- نگهداری شد.

آماده کردن نمونه بافتی: پس از شستشوی نمونه بافتی با استفاده از بافر فسفات (PBS,PH=7.4) ۱گرم از بافت کلیه راست در ۵ میلی‌لیتر بافر سرد (Tris-Hcl 50 mM ,PH=7.5, EDTA 5mM, DTT 1mM) هموژنیزه شد. سپس محلول حاصل با سرعت ۱۰،۰۰۰ دور بمدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ گشته و مایع رویی حاصل برای ارزیابی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و شاخص پراکسیداسیون چربی بافت کلیه مورد استفاده قرار گرفت (۲۲). مقادیر سرمی کراتینین (پارس آزمون، ایران) به روش ژافه (دستگاه آلفا کلاسیک) و اوره سرم (زیست شیمی، ایران) به روش آنزیماتیک (دستگاه آلفا کلاسیک) اندازه‌گیری گردید. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD,GPX,TAC و شاخص پراکسیداسیون چربی MDA

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]
[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

بافت کلیه با استفاده از کیت‌های اختصاصی ساخت شرکت Randox انگلستان و مطابق دستور بروشور در مرکز تحقیقات کاربردی دارویی اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تحلیل داده‌های حاصله از نرم‌افزار SPSS version 16 استفاده شد. داده‌های به‌دست‌آمده کمی، به‌صورت انحراف معیار± میانگین Mean±SD ارائه و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها توسط آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey مورد بررسی قرار گرفت. سطح معنی‌دار در این مطالعه P<0/05 در در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج فاکتورهای سرمی: مقایسه میانگین غلظت سرمی اوره در گروه های مختلف مورد مطالعه مشخص نمود که بین گروه کنترل با گروه وین‌کریستین تفاوت معنی‌داری وجود دارد(P=۰/۰۰۱). در حالی‌که بین گروه وین‌کریستین-رزوراترول و گروه رزوراترول اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (P=۰/۷۴۵). هم‌چنین مشخص شد تجویز ۴ هفته رزوراترول موجب کاهش معنی‌دار غلظت سرمی اوره درگروه وین‌کریستین-رزوراترول نسبت به گروه وین‌کریستین شده است (P=۰/۰۰۱). مقایسه میانگین غلظت سرمی کراتینین در گروه‌های مختلف نشان داد که تجویز وین‌کریستین باعث افزایش معنی‌دار کراتینین در گروه وین‌کریستین نسبت به سایر گروه‌های مورد مطالعه شده است (P=۰/۰۰۲). درحالی‌که بین گروه کنترل با گروه‌های وین‌کریستین-رزوراترول و رزوراترول اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (P=۰/۱۰۱) (جدول ۱).

نتایج آنزیم‌های آنتی اکسیدان بافت کلیه: بررسی میانگین داده های مربوط به شاخص پراکسیداسیون چربی (P=۰/۰۰۱) و فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان سوپراکسید دسموتاز نشان داد که بین گروه وین‌کریستین با سایرگروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P=۰/۰۰۱). هم‌چنین مشخص شد بین گروه کنترل با گروه‌های وین‌کریستین-رزوراترول و رزوراترول تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شود (P=۱/۰۰). بررسی داده‌های مربوط به فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیدازو ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی مشخص نمود که بین گروه کنترل با گروه وین‌کریستین تفاوت معنی داری وجود دارد (P=۰/۰۰۱). هم‌چنین مشخص شد بین گروه کنترل با گروه رزوراترول تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شود (P=۱/۰۰۱). در حالی‌که تیمارگروه وین‌کریستین-رزوراترول با رزوراترول به مدت ۴ هفته موجب افزایش معنی‌داری در فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز شده است (P=۰/۰۰۱).

جدول۱: میانگین غلظت سرمی اوره و کراتینین موش‌های صحرایی در گروه های مختلف موردمطالعه (Mean±SD).

پارامتر / گروه	اوره (میلی‌گرم/دسی لیتر)	کراتینین (میلی‌گرم/دسی لیتر)
کنترل	۸۴/۴۵±۵/۹۵b	۱/۴۸±۰/۱۰۱a
وینکریستین	۱۵۶/۹۲ ±۱۴/۵۳a	۲/۸۱±۰/۱۴۶ b
وین‌کریستین-رزوراترول	۱۲۱/۰۰۸±۵/۴۲ a	۲/۰۱±۰/۲۸۳ c
رزوراترول	۱۱۶/۲۰±۵/۵۵ a	۲/۰۰۲±۰/۱۷۳ c
مقدارP	۰/۰۰۱	۰/۰۰۲

حروف نامشابه در هر ردیف نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه ها هست. سطح معنی‌دار۰/۰۵ >p در نظر گرفته‌شده است.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

CC BY-NC 4.0

جدول۲: میانگین میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بافت کلیه موش‌های صحرایی در گروه های مختلف موردمطالعه (Mean±SD).

پارامتر / گروه	مالون دی الدئید (نانومول/میلی‌گرم پروتئین)	سوپراکسید دسموتاز (واحد/میلی‌گرم پروتئین)	گلوتاتیون پراکسیداز (واحد/میلی‌گرم پروتئین)	ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (میلی مول/میلی‌گرم)
کنترل	۰/۰۶۴±۰/۰۰۰۹b	۲۴/۳۵ ±۰/۳۹۶۸ a	۳۳/۴۶ ±۰/۹۹۰ a	۲/۳۱±۰/۰۴۵۳ a
وین‌کریستین	۰/۰۸۵±۰/۰۰۲۵a	۱۶/۷۳±۰/۴۰۸۲ b	۱۹/۷۱±۰/۲۰۸۶ c	۱/۲۱±۰/۰۳۱۳ c
وین‌کریستین-رزوراترول	۰/۰۶۹±۰/۰۰۲۶b	۲۲/۳۴±۲/۱۹۲۲ a	۲۴/۶۶±۱/۰۲ b	۱/۷۵±۰/۱۳۲۲ b
رزوراترول	۰/۰۶۷±۰/۰۰۱۷b	۲۱/۹۱±۰/ ۶۵۳۸ a	۲۹/۴۷±۱/۷۹۵ a	۲/۱۷±۰/۰۱۶۷ a
مقدارP	۰/۰۰۱	۰/۰۰۹	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱

حروف نامشابه در هر ردیف نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها هست. سطح معنی‌دار۰/۰۵ >p در نظر گرفته‌شده است.

بحث

در این مطالعه اثر محافظتی رزوراترول بر نفروتوکسیسیتی القا شده با وین‌کریستین در موش سوری بررسی گردید. نتایج نشان داد که تزریق داخل صفاقی وین‌کریستین موجب آسیب شدید کلیوی می‌شود، چنانچه موجب افزایش اوره وکراتینین سرم گردید. شاخص‌های عملکرد کلیه شامل آنالیزسطوح سرمی اوره و کراتینین است.کراتینین فرآورده متابولیسمی کراتین عضلات است که آزادانه در کلیه‌ها تصفیه می گردد. لذا افزایش سطوح سرمی کراتینین با سوء فعالیت کلیه‌ها ارتباط دارد (۹). افزایش سطوح سرمی اوره وکراتینین با افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن در بافت کلیه همراه است. به‌عبارتی دیگر، وین‌کریستین با ایجاد استرس اکسیداتیو ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت کلیه و در نتیجه عملکرد آن را کاهش می دهد. نتایج حاصل از ارزیابی وضعیت استرس اکسیداتیو بافت کلیه نیز مشخص نمود که میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان پراکسید دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و نیز میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی بافت کلیه در موش‌های گروه وین‌کریستین به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. در حالی‌که وین‌کریستین باعث افزایش معنی‌دار سطح مالون‌دی‌آلدئید نسبت به گروه کنترل شده است. هم‌چنین، پژوهش حاضر نشان داد که تیمار موش‌ها با رزوراترول موجب بهبودی عملکرد کلیوی می‌شود. چنانچه همراه با افزایش فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی بافت کلیه و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، سطح مالون‌دی‌آلدئید آن کاهش یافته است، این نتایج با دیگر مطالعات همخوانی دارد.این مطالعات نشان داده‌اند که رزوراترول قادر است سطح سرمی کراتینین را تا حد کنترل کاهش و آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین را تخفیف دهد (۱۶،۲۳). گونه‌های واکنشی اکسیژن نقش کلیدی در نفروتوکسیسیتی ناشی از دارو ایفا می کنند (۹). چندین مطالعه نشان داده است که رزوراترول دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی است (۱۲،۱۳،۱۴،۲۴). در مطالعه انجام شده توسط بازماندگان و همکاران در سال ۲۰۱۹ تجویز سیس‌پلاتین به‌صورت داخل صفاقی باعث افزایش سطح مالون‌دی‌آلدئید در بافت کلیه موش‌ها گردید (۱۶). نتایج مطالعه حاضر با این پژوهش همخوانی دارد. چنانچه تزریق داخل صفاقی وین‌کریستین سطح سطح مالون‌دی‌آلدئید بافت کلیه را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش داد. در حالی‌که در موش‌های دریافت‌کننده وین‌کریستین، تیمار رزوراترول سطح سطح مالون‌دی‌آلدئید بافت کلیه را به‌طور معنی‌داری پائین آورد. مالون‌دی‌آلدئید یک شاخص معتبر برای آسیب سلولی است (۱۰). پراکسیداسیون لیپیدی غشاهای بیولوژیکی منجر به ازبین رفتن سیالیت غشا، تغییر در پتانسیل غشاء، افزایش نفوذپذیری و تغییر در اعمال گیرنده می‌شود (۲۵). پراکسید دسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز، هم در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و هم غیرآنزیمی به منظور غیر سمی کردن رادیکال‌های آزاد و ترمیم سلولی ضروری هستند. پراکسید دسموتاز تبدیل رادیکال‌های سوپر اکسید به آب اکسیژنه را کاتالیز می‌نماید و سپس در داخل سلول گلوتاتیون پراکسیداز آن را غیر سمی می‌نماید (۲۶).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

CC BY-NC 4.0

هم‌چنین، در مطالعه حاضر نشان داده شد که تیمار موش‌ها با رزوراترول باعث افزایش فعالیت پراکسید دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز می گردد. اثر ضدسرطانی وین‌کریستین به اتصال آن به پروتئین بتا توبولین اسکلت سلولی و اختلال در پلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها مربوط است. هم‌چنین شناخته شده است که وین‌کریستین موجب تولید رادیکال‌های آزاد وآزادسازی فاکتورهای التهابی و تعدیل سطح کلسیم سلولی می‌شود (۲۷). اگرچه رزوراترول می‌تواند از بافت کلیه در برابر آسیب ناشی از وین‌کریستین محافظت نماید. اما مکانیسمی که رزوراترول موجب بهبودی این اختلالات می‌گردد، بخوبی مشخص نشده است. شواهد اخیر نشانگر آن است که وین‌کریستین سولفات با تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد واسترس‌اکسیداتیو موجب کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی کلیه و آسیب بافتی می‌شود (۲۸). مطالعاتی نشان داده اند که اثر سمیت کلیوی باعث تخلیه آنتی اکسیدان های آندوژن در کلیه می‌شود (۲۱،۲۹). به‌نظر می‌رسد مهار استرس اکسیداتیو و گونه‌های واکنشی اکسیژن ایجاد شده توسط وین‌کریستین یکی از مکانیسم‌هایی باشد که رزوراترول موجب بهبودی آسیب کلیوی می‌گردد. امروزه، وقوع نفروتوکسیسیتی ناشی از دارو رو به افزایش است و بخوبی ثابت شده است که از عوارض جانبی بسیاری از داروهای ضد سرطان، نفروتوکسیسیتی است. مکانیسم‌های سلولی نشان می‌دهند که وین‌کریستین با افزایش استرس اکسیداتیو والتهاب، مرگ سلولی ایجاد می کند که احتمالاً با فعال نمودن مسیر Raf-1/MEK1/2 ERK1/2 و القای آپوپتوز می‌باشد (۳۰). لکوسیت‌ها از طریق چندین مکانیسم باعث تشدید آسیب کلیوی می‌شوند، آن‌ها بوسیله مدیاتورهای التهاب از جمله سیتوکین‌ها، آیکوزانوئیدها وگونه های اکسیژن واکنشی فعال می‌شوند (۲۳). علاوه بر این، در رت های درمان شده با دوکسوروبیسین، تیمار میوسیت‌های بطن رت نوزاد با تک دز رزوراترول قابلیت آن‌ها را افزایش می‌دهد و برادی کاردی القا شده با دوکسوروبیسین را کم می‌کند (۳۱). این اثر محافظتی رزوراترول موافق با یافته‌های پژوهش حاضر است که نشانگر اثر محافظتی رزوراترول در برابر نفروتوکسیستی ناشی از وینکرستین می‌باشد. مطالعه صورت گرفته توسط دوبرک و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان داده است که تزریق تک دز سیکلوسفامید و ایفوسفامید پس از ۲۴ ساعت موجب افزایش معنی داری در سطح سرمی اوره وکراتینین گردید اما تغییرات ساختاری در بافت کلیه ایجاد نکرد (۱۵). مطالعه دیگری نشان داده است که رزوراترول به‌خوبی پارامترهای بیوشیمیایی وهیستوپاتولوژیکی مرتبط با عملکرد و ساختارکلیوی را در موش‌های صحرایی مبتلا به نفروتوکسیسیتی بهبود داده است. داده‌های مطالعه مذکور نشان می‌دهد که رزوراترول با بهبود سطح آنتی اکسیدان‌های درون زاد و کاهش مارکرهای التهاب، نفروتوکسیسیتی ناشی ازآلومینیوم کلراید را در موش صحرایی تخفیف می‌دهد (۲۶). ارزیابی تغییرات هیستو پاتولوژی و بررسی بیان ژن‌ها در بروز آنزیم‌های آنتی اکسیدان در بافت کلیه از محدودیت‌های این مطالعه محسوب می‌شوند. لذا مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا مکانیسم‌های مولکولی دخیل در اثرات محافظت کلیوی رزوراترول را مشخص سازد.

نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که رزوراترول در برابر نفروتوکسیسیتی القا شده با وین‌کریستین اثر محافظت کلیوی دارد. نتایج این تحقیق مشخص نمود که رزوراترول در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از وین‌کریستین با کاهش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کلیه جلوگیری می نماید. مطابق با نتایج این مطالعه می‌توان پیشنهاد داد که رزوراترول احتمالاً بدلیل داشتن ویژگی‌های آنتی اکسیدانی می تواند از آسیب کلیوی ناشی از شیمی درمانی در بیماران سرطانی محافظت نماید.

سپاس‌گزاری

بدین وسیله نویسندگان مقاله از کلیه عزیزانی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می نمایند. هزینه این مقاله که مستخرج از طرح پژوهشی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز است توسط نویسندگان تامین ودر دانشکده دامپزشکی واحد تبریز اجرا شده است.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

CC BY-NC 4.0

ملاحظات اخلاقی

در مطالعه حاضرکلیه موازین اخلاقی نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق پروتکل رعایت شده و با کد IR.IAU.TABRIZ.REC.1398018 به تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز رسیده است.

مشارکت نویسندگان

آقای دکتر خیاط نوری در ارائه ایده، آقای دکتر محمدرضا نصیرزاده در طراحی مطالعه، آقایان سعید تقی‌نسب، پویا نویدی‌فر، محمد بخشی در جمع‌آوری داده‌ها و آقای حیدر طایفه ستاری در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

References:

1- Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, et al. ***Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2000, Featuring the Uses of Surveillance Data for Cancer Prevention and Control.*** J Natl Cancer Inst 2003; 95(17): 1276-99.

2- Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. ***Cancer Screening in the United States, 2015: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening.*** CA Cancer J Clin 2015; 65(1): 30-54.

3- 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; 8(9): e71805.

4-Beigi harchegani A, Khor A, Mirnamniha, M, Bakhtiari kaboutaraki H, Shirvani H and Shahriyari A. ***The Hepatoprotective and Antioxidative Effect of Saffron Stigma Alcoholic Extract Against Vincristine Sulfate Induced Toxicity in Rats.*** Interdiscip Toxicol 2019; 12(4): 186-91.

5-Silverman JA, Deitcher SR. ***Marqibo (R) (Vincristine Sulfate Liposome Injection) Improves the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vincristine.*** Cancer Chemother Pharmacol 2013; 71(3): 555-64.

6-Thakur V, Kush P, Pandey RS, Jain UK, Chandra R, Madan J. ***Vincristine Sulfate Loaded Dextran Microspheres Amalgamated with Thermo Sensitive 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 2016; 61: 113-22.

7-Ogunc Y, Demirel M, Yakar A, Incesu Z. ***Vincristine and Varepsilon-Viniferine-Loaded PLGA-B-PEG Nanoparticles: Pharmaceutical Characteristics, Cellular Uptake and Cytotoxicity.*** J Microencapsul 2017; 34: 38-46.

8-Carter LG, D'Orazio JA, Pearson KJ. ***Resveratrol and Cancer: Focus on in Vivo Evidence***. Endocr Relat Cancer 2014; 21(3): R209-25.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

CC BY-NC 4.0

9- Shati AA. ***Sub-Chronic Administration of Vincristine Sulfate Induces Renal Damage and Apoptosis in Rats via Induction of Oxidative Stress and Activation of Raf1-MEK1/2-Erk1/2 Signal Transduction***. Int J Morphol 2019; 37: 273-83.

10- Kashefimehr SH, Nasirzadeh MR. ***Oleuropein Cardioprotection Effect Against Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats.*** JSSU Med Sci 2019; 27(3): 1372-80. [Persian]

11- Karabag-Coban F, Hazman O, Bozkurt MF, Ince S. ***Antioxidant Status and Anti-inflammatory Effects of Oleuropein in Streptozotocin-induced Diabetic Nephropathy in Rats.*** European J Med Plants 2017; 18(2): 1-10.

12- Vestergaard M, Ingmer H. ***Antibacterial and Antifungal Properties of Resveratrol.*** Int J Antimicrob Agents 2019; 53(6): 716-23.

13- 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 2018; 9: 1534.

14- Zhu W, Qin W, Zhang K, Rottinghaus GE, Chen YC, Kliethermes B, et al. ***Trans-Resveratrol Alters Mammary Promoter Hypermethylation in Women at Increased Risk for Breast Cancer.*** Nutr Cancer 2012; 64(3): 393-400.

15- Dobrek L, Baranowska A, Skowron B, Thor P. ***Biochemical and Histological Evaluation of Kidney Function in Rats after a Single Administration of Cyclophosphamide and Ifosfamide.*** J Nephrol Kidney Dis 2017; 1(1): 1002.

16- Bazmandegan G, Amirteimoury M, Kaeidi A, Shamsizadeh A, Khademalhosseini M, Nematollahi MH, et al. ***Sumatriptan Ameliorates Renal Injury Induced by Cisplatin in Mice***. Iran J Basic Med Sci 2019; 22(5): 563-7.

17- Chiruvella V, Annamaraju P, Guddati AK. ***Management of Nephrotoxicity of Chemotherapy and Targeted Agents: 2020.*** Am J Cancer Res 2020; 10(12): 4151-64.

18- Meng W, Lingwei M, Liru X, Wenlei Y, Zhiyong L, Xiang L, et al. ***Resveratrol Alleviates Chemotherapy-Induced Oogonial Stem Cell Apoptosis and Ovarian Aging in Mice.*** Aging 2019; 11(3): 1030-44.

19- Shan W, Guolin H, Meng C, Tao Z, Wenming X, Xinghui L. ***The Role of Antioxidant Enzymes in the Ovaries.*** Oxid Med Cell Longev 2017; 1-14.

20- 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; 139(Pt 12): 3092-108.

21- Fan G, Tang JJ, Bhadauria M, Nirala SK, Dai F, Zhou B, et al. ***Resveratrol Ameliorates Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice.*** Environ Toxicol Pharmacol 2009; 28(3):350-6.

22- Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M,Ghazn aviR, Ghyasi R, Vatankhah AM. ***Voluntary Exercise Protects Heart from Oxidative Stress in Diabetic Rats.*** Adv Pharm Bull 2015; 5(2): 231-6.

23- Valentovic MA, Ball JG, Brown MJ, Terneus MV, McQuade E, Van Meter E. ***Resveratrol Attenuates Cisplatin Renal Cortical Cytotoxicity by Modifying Oxidative Stress.*** Toxicol Vitro 2014; 28(2): 2014; 248-57.

24- Sugan Xia, Chaoyue Yan, Jianhong Gu, Yan Yuan, Hui Zou, Zongping Liu et al. ***Resveratrol Alleviates***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

CC BY-NC 4.0

Zearalenone-Induced Intestinal Dysfunction in Mice Through the NF-Kb/Nrf2/HO-1 Signalling Pathway. Foods 2024; 13(8): 1217.

25- Al Dera HS. ***Protective Effect of Resveratrol Against Aluminum Chloride Induced Nephrotoxicity in Rats***. Saudi Med J 2016; 37(4): 369-78.

26- Tábara LC, Poveda J, Martin-Cleary C, Selgas R, Ortiz A, Sanchez-Niño MD. ***Mitochondria-Targeted Therapies for Acute Kidney Injury.*** Expert Rev Mol Med 2014; 16: e13.

27- Anand Babu, KG. Prasanth, Bhaskar Balaji. ***Effect of Curcumin in Mice Model of Vincristine-Induced Neuropathy.*** Pharm Biol 2015; 53(6): 838-48.

28- Martins DB, Lopes STA, Mazzanti CM, Spanevello R, 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.

29- Alshammari GM , Al-Ayed MS , Abdelhalim MA, Al-Harbi LN , Yahya MA. ***Effects of Antioxidant Combinations on the Renal Toxicity Induced Rats by Gold Nanoparticles.*** Molecules 2023; 28(4): 1879.

30- Arafa MH, Mohammad NS, Atteia HH, Abd-Elaziz HR. ***Protective Effect of Resveratrol Against Doxorubicin-Induced Cardiac Toxicity and Fibrosis in Male Experimental Rats***. J Physiol Biochem 2014; 70(3): 701-11.

31- Wencong T, Lei Y, Yuansheng L, Jianxiang H, Liang Y, Qiong Zh, etal. ***Resveratrol Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats by Up-Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor B.*** J Nutr Biochem 2020; 79: 108132.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

CC BY-NC 4.0

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 32| NO 11 | Feb 2025

Received: 7 July 2024
Accepted: 20 Oct 2024

Renal Protective Effect of Resveratrol against Vincristine-Induced Oxidative Stress in Female Mice

Mohammadreza Nasirzadeh[†1], Mir Hadi Khayatnouri[2], Saeed Taginasab[3], Pouya Navidi far[3], Mohammad Bakhshi[3], HeidarTayefesattari[3]

Original Article

Introduction: Vincristine (VIN) is a broad-spectrum anticancer drug used to treat various cancers. Resveratrol (Res) is a natural polyphenol found in numerous plant sources. Many studies have reported anti-inflammatory and antioxidative effects of resveratrol. In this study, the effect of resveratrol on kidney damage caused by vincristine in female mice has been investigated.

Methods: In this study, 36 female mice weighing 25-30 grams were randomly divided into four groups (n=9): 1) Control group, 2) Vin- group, 3) Vin-Res group and 4) Res group. The mice received vincristine at 3 mg/kg once a week for 4 weeks and resveratrol at 30 mg/kg daily for 28 days through gavage. At the end of the study, the fat peroxidation index (MDA), total antioxidant capacity (TAC), and the activities of the antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX) in kidney tissue were measured. Data were presented as mean ± standard deviation, and the significant differences among groups were analyzed using SPSS16, one-way ANOVA, and Tukey's post hoc test.

Results: The findings indicated that in the vincristine group, levels serum of urea, creatinine, and MDA in kidney tissue were increased significantly compared to the control group (P=0.001).the TAC level and the activity level of GPX (P=0.001) and SOD (P=0.009) enzymes in the kidney tissue were significantly decreased in the vincristine group when compared to the control group (P=0.001).

Conclusion: The results of this study showed that the protective effects of resveratrol were probably attributed to its antioxidant properties and that it could reduce the kidney damage induced by vincristine.

Keywords: Resveratrol, Renal injury, Oxidative stress, Vincristine, Mice.

Citation: Nasirzadeh M, Khayatnouri M.H, Taginasab S, Navidi far P, Bakhshi M, Tayefesattari H. **Renal Protective Effect of Resveratrol against Vincristine-Induced Oxidative Stress in Female Mice.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2025; 32(11): 8404-13.

[1]Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
[2]Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz medical sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
[3]Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09141015108**, email:** mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-04]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i11.17783]

CC BY-NC 4.0