

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

محمدرضا نصیرزاده^{۱*}، میرهادی خیاط نوری^۲، سعید تقی نسب^۲،
پویا نویدی فر^۲، محمد بخشی^۳، حیدر طایفه ستاری^۳

مقاله پژوهشی

مقدمه: وین کریستین 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 وین کریستین 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) وین کریستین (۳) وین کریستین-رزوراترول و (۴) رزوراترول. موش‌ها داروی وین کریستین را به میزان ۳mg/Kg هفته‌ای یک بار و رزوراترول را به میزان ۳۰mg/Kg روزانه به مدت ۲۸ روز از طریق گاوژ دریافت کردند. در پایان مطالعه شاخص پراکسیداسیون چربی (MDA)، ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC)، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان سوپراکسید دسموتاز (SOD) و گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPX) بافت کلیه اندازه‌گیری شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد ارائه و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۶ و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که در گروه وین کریستین سطح سرمی اوره، کراتینین و سطح MDA بافت کلیه در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری داشته است ($P=0/001$). در حالیکه سطح TAC و میزان فعالیت آنزیم‌های GPX ($P=0/001$) و SOD ($P=0/009$) بافت کلیه در گروه وین کریستین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشته است ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که اثرات محافظتی رزوراترول احتمالاً به دلیل ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی بوده و توانسته است آسیب کلیوی ایجاد شده توسط وین کریستین را کاهش داده است.

واژه‌های کلیدی: رزوراترول، آسیب کلیوی، استرس اکسیداتیو، وین کریستین، موش سوری

ارجاع: نصیرزاده محمدرضا، خیاط نوری میرهادی، تقی نسب سعید، نویدی فر پویا، بخشی محمد، طایفه ستاری حیدر. اثر محافظت کلیوی رزوراترول در برابر استرس اکسیداتیو القا شده با وین کریستین در موش سوری ماده. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۱۱): ۸۴۰۴-۱۳.

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، 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

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 آزیم‌های 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 وین‌کریستین 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 سوماترپیتان (آگونیست گیرنده

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 دپلمیریزاسیون میکروتوبول و آپوپتوز در سلول‌های میتوزی می‌شود. تداخل بین وین‌کریستین و میکروتوبول‌ها باعث تغییر در ساختار و عملکرد 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 دپلمیریزاسیون طولانی‌مدت میکروتوبول‌ها و در 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 بدخیمی‌ها 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،

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

۴. گروه وین کریستین - رزوراترول: دریافت کننده داروی وین کریستین به میزان 3 mg/kg ۳ هفته ای یک بار به مدت ۴ هفته و رزوراترول به میزان 30 mg/kg به مدت ۴ هفته (۲۰،۲۱).

داروی وین کریستین سولفات (شرکت Sigma) در محلول BPS استریل (0/5mg/kg) حل و به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق گردید. رزوراترول تهیه شده (شرکت Nutrabilio) به صورت محلول آبی و با استفاده از گاوآژ روزانه ساعت ۱۰ صبح به موش‌ها خوراندند شد.

نمونه برداری: در پایان دوره مطالعه حیوانات با استفاده از داروی کتامین 40 mg/kg و زایلازین 10 mg/kg بصورت داخل صفاقی تحت بیهوشی جراحی قرار گرفته و پس از قطع سر نمونه خون جمع‌آوری شد. برای جداسازی سرم نمونه‌ها با سرعت 3000 دور در دقیقه به مدت 10 دقیقه سانتریفیوژ شده و تا اندازه‌گیری اوره و کراتینین در فریزر 80- نگهداری شد. پس از اخذ نمونه خون محوطه شکمی باز و کلیه راست حیوان برداشته و بلافاصله با سرم نرمال سالین شسته شد. کلیه راست در نیتروژن مایع منجمد و تا زمان اندازه‌گیری آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در 80- نگهداری شد.

آماده کردن نمونه بافتی: پس از شستشوی نمونه بافتی با استفاده از بافر فسفات (PBS, PH=7.4) 1 گرم از بافت کلیه راست در 5 میلی‌لیتر بافر سرد (Tris-Hcl 50 mM, PH=7.5, EDTA 5mM, DTT 1mM) هموژنیزه شد. سپس محلول حاصل با سرعت 10,000 دور بمدت 15 دقیقه سانتریفیوژ 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

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 نفروتوکسیسیته 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 و تحت 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 بر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بافت کلیه متعاقب استرس اکسیداتیو ایجاد شده توسط وین کریستین در موش سوری ماده است.

روش بررسی

این مطالعه تجربی - مداخله‌ای 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 به صورت ۵ حیوان در هر قفس و در شرایط یکسان با دسترسی آزاد به آب و غذا و در سطحی با دمای 22 ± 2 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 0/5 ml به صورت گاوآژ
۲. گروه وین کریستین: دریافت کننده داروی وین کریستین به میزان 3 mg/kg یک بار در هفته به مدت ۴ هفته (۲۰).

که تجویز وین کریستین باعث افزایش معنی دار کراتینین در گروه وین کریستین نسبت به سایر گروه‌های مورد مطالعه شده است ($P=0/002$). درحالی که بین گروه کنترل با گروه‌های وین کریستین-رزوراترول و رزوراترول اختلاف معنی داری وجود ندارد ($P=0/101$) (جدول ۱).

نتایج آنزیم‌های آنتی اکسیدان بافت کلیه: بررسی میانگین داده‌های مربوط به شاخص پراکسیداسیون چربی ($P=0/001$) و فعالیت آنزیم آنتی اکسیدان سوپراکسید دسموتاز نشان داد که بین گروه وین کریستین با سایر گروه‌ها تفاوت معنی داری وجود دارد ($P=0/001$). همچنین مشخص شد بین گروه کنترل با گروه‌های وین کریستین-رزوراترول و رزوراترول تفاوت معنی داری دیده نمی‌شود ($P=1/00$). بررسی داده‌های مربوط به فعالیت آنزیم گلوکوتایون پراکسیدازو ظرفیت تام آنتی اکسیدانی مشخص نمود که بین گروه کنترل با گروه وین کریستین تفاوت معنی داری وجود دارد ($P=0/001$). همچنین مشخص شد بین گروه کنترل با گروه رزوراترول تفاوت معنی داری دیده نمی‌شود ($P=1/001$). در حالی که تیمار گروه وین کریستین-رزوراترول با رزوراترول به مدت ۴ هفته موجب افزایش معنی داری در فعالیت آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز شده است ($P=0/001$).

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 به دست آمده کمی، به صورت انحراف معیار \pm میانگین $Mean \pm SD$ ارائه و اختلاف معنی دار بین گروه‌ها توسط آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey مورد بررسی قرار گرفت. سطح معنی دار در این مطالعه $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج فاکتورهای سرمی: مقایسه میانگین غلظت سرمی اوره در گروه‌های مختلف مورد مطالعه مشخص نمود که بین گروه کنترل با گروه وین کریستین تفاوت معنی داری وجود دارد ($P=0/001$). در حالی که بین گروه وین کریستین-رزوراترول و گروه رزوراترول اختلاف معنی داری وجود ندارد ($P=0/745$). همچنین مشخص شد تجویز ۴ هفته رزوراترول موجب کاهش معنی دار غلظت سرمی اوره در گروه وین کریستین-رزوراترول نسبت به گروه وین کریستین شده است ($P=0/001$). مقایسه میانگین غلظت سرمی کراتینین در گروه‌های مختلف نشان داد

جدول ۱: میانگین غلظت سرمی اوره و کراتینین موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف مورد مطالعه ($Mean \pm SD$).

پارامتر گروه	اوره (میلی گرم/دسی لیتر)	کراتینین (میلی گرم/دسی لیتر)
کنترل	۸۴/۴۵ \pm ۵/۹۵b	۱/۴۸ \pm ۰/۱۰۱a
وین کریستین	۱۵۶/۹۲ \pm ۱۴/۵۳a	۲/۸۱ \pm ۰/۱۴۶ b
وین کریستین-رزوراترول	۱۲۱/۰۰۸ \pm ۵/۴۲ a	۲/۰۱ \pm ۰/۲۸۳ c
رزوراترول	۱۱۶/۲۰ \pm ۵/۵۵ a	۲/۰۰۲ \pm ۰/۱۷۳ c
مقدار P	۰/۰۰۱	۰/۰۰۲

حروف نامشابه در هر ردیف نشانگر اختلاف معنی دار بین گروه‌ها هست. سطح معنی دار $P < 0/05$ در نظر گرفته شده است.

جدول ۲: میانگین میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بافت کلیه موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف مورد مطالعه (Mean±SD).

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

حروف نامشابه در هر ردیف نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها هست. سطح معنی‌دار $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شده است.

بحث

در این مطالعه اثر محافظتی رزوراترول بر نفروتوکسیسیته 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 و کراتینین سرم گردید. شاخص‌های عملکرد کلیه شامل آنالیز سطوح سرمی اوره و کراتینین است. کراتینین فرآورده متابولیسمی کراتین عضلات است که آزادانه در کلیه‌ها تصفیه می‌گردد. لذا افزایش سطوح سرمی کراتینین با سوء فعالیت کلیه‌ها ارتباط دارد (۹). افزایش سطوح سرمی اوره و کراتینین با افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن در بافت کلیه همراه است. به عبارتی دیگر، وین‌کریستین با ایجاد استرس اکسیداتیو ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت کلیه و در نتیجه عملکرد آن را کاهش می‌دهد. نتایج حاصل از ارزیابی وضعیت استرس اکسیداتیو بافت کلیه نیز مشخص نمود که میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان پراکسید دسموتاز و گلوکاتایون 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 مالون‌دی‌الدئید 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 مالون‌دی‌الدئید 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 نفروتوکسیسیته ناشی از دارو ایفا می‌کنند (۹). چندی مطالعه نشان داده است که رزوراترول دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تنظیم‌کننده 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 مالون‌دی‌الدئید در بافت کلیه موش‌ها گردید (۱۶). نتایج مطالعه حاضر با این پژوهش همخوانی دارد. چنانچه تزریق داخل صفاقی وین‌کریستین سطح سطح مالون‌دی‌الدئید بافت کلیه را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش داد. در حالی‌که در موش‌های دریافت‌کننده وین‌کریستین، تیمار رزوراترول سطح سطح مالون‌دی‌الدئید بافت کلیه را به‌طور معنی‌داری پائین آورد. مالون‌دی‌الدئید یک شاخص معتبر برای آسیب سلولی است (۱۰). پراکسیداسیون لیپیدی غشاهای بیولوژیکی منجر به از بین رفتن سیالیت غشا، تغییر در پتانسیل غشاء، افزایش نفوذپذیری و تغییر در اعمال گیرنده می‌شود (۲۵). پراکسید دسموتاز، گلوکاتایون 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 گلوکاتایون پراکسیداز آن را غیر سمی می‌نماید (۲۶).

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 و کراتینین گردید اما تغییرات ساختاری در بافت کلیه ایجاد نکرد (۱۵). مطالعه دیگری نشان داده است که رزوراترول به خوبی پارامترهای بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیکی مرتبط با عملکرد و ساختار کلیوی را در موش‌های صحرایی مبتلا به نفروتوکسیسیته بهبود داده است. داده‌های مطالعه مذکور نشان می‌دهد که رزوراترول با بهبود سطح آنتی اکسیدان‌های درون زاد و کاهش مارکرهای التهاب، نفروتوکسیسیته ناشی از آلومینیوم کلراید را در موش صحرایی تخفیف می‌دهد (۲۶). ارزیابی تغییرات هیستوپاتولوژی 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 نفروتوکسیسیته القا شده با وین کریستین اثر محافظت کلیوی دارد. نتایج این تحقیق مشخص نمود که رزوراترول در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از وین کریستین با کاهش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کلیه جلوگیری می‌نماید. مطابق با نتایج این مطالعه می‌توان پیشنهاد داد که رزوراترول احتمالاً بدلیل داشتن ویژگی‌های آنتی اکسیدانی می‌تواند 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 می‌نمایند. هزینه این مقاله که مستخرج از طرح پژوهشی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز است توسط نویسندگان تامین و در دانشکده دامپزشکی واحد تبریز اجرا شده است.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارند.

هم‌چنین، در مطالعه حاضر نشان داده شد که تیمار موش‌ها با رزوراترول باعث افزایش فعالیت پراکسید دسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز می‌گردد. اثر ضدسرطانی وین کریستین به اتصال آن به پروتئین بتا توبولین اسکلت سلولی و اختلال در پلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها مربوط است. هم‌چنین شناخته شده است که وین کریستین موجب تولید رادیکال‌های آزاد و آزادسازی فاکتورهای التهابی و تعدیل سطح کلسیم سلولی می‌شود (۲۷). اگرچه رزوراترول می‌تواند از بافت کلیه در برابر آسیب ناشی از وین کریستین محافظت نماید. اما مکانیسمی که رزوراترول موجب بهبودی این اختلالات می‌گردد، بخوبی مشخص نشده است. شواهد اخیر نشانگر آن است که وین کریستین سولفات با تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو موجب کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی کلیه و آسیب بافتی می‌شود (۲۸). مطالعاتی نشان داده اند که اثر سمیت کلیوی باعث تخلیه آنتی اکسیدان‌های آندوژن در کلیه می‌شود (۲۹، ۲۱). به‌نظر می‌رسد مهار استرس اکسیداتیو و گونه‌های واکنشی اکسیژن ایجاد شده توسط وین کریستین یکی از مکانیسم‌هایی باشد که رزوراترول موجب بهبودی آسیب کلیوی می‌گردد. امروزه، وقوع نفروتوکسیسیته ناشی از دارو رو به افزایش است و بخوبی ثابت شده است که از عوارض جانبی بسیاری از داروهای ضد سرطان، نفروتوکسیسیته است. مکانیسم‌های سلولی نشان می‌دهند که وین کریستین با افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب، مرگ سلولی ایجاد می‌کند 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 و گونه‌های اکسیژن واکنشی فعال می‌شوند (۳۳). علاوه بر این، در رت‌های درمان شده با دوکسوروبیسین، تیمار میوسیت‌های بطن رت نوزاد با تک دز رزوراترول قابلیت آن‌ها را افزایش می‌دهد و برادی‌کاردی 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 نفروتوکسیسیته ناشی از وین کریستین می‌باشد. مطالعه صورت

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.

ملاحظات اخلاقی

در مطالعه حاضر کلیه 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.

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, Rajamohan 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 Varespilon-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.

- 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, Ghaznavi R, 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*

- 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, et al. *Resveratrol Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats by Up-Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor B.* J Nutr Biochem 2020; 79: 108132.

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

Mohammadreza Nasirzadeh¹, Mir Hadi Khayatnouri², Saeed Taginasab³, Pouya Navidi far³,
Mohammad Bakhshi³, HeidarTayefesattari³

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 \pm 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.

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

²Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz medical sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

³Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09141015108, email: mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir