

اثر حفاظتی پرازوسین بر استرس اکسیداتیو در قلب موش‌های صحرایی نر پیر

نسرین مهرانفرد^۱، راحیل سلیمی^۲، آیلین سرانجام^۳، رؤیا نادری^{۴*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۱۱/۲۵ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۱۲/۲۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: افزایش ابتلا به بیماری‌های قلبی در پیری با افزایش استرس اکسیداتیو مرتبط است. با توجه به اثرات آنتی‌اکسیداتیو قوی پرازوسین، در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر حفاظتی پرازوسین را بر استرس اکسیداتیو در بافت قلب موش‌های صحرایی پیر مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۸ موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۳ گروه (۶ موش در هر گروه) ۱. جوان (۳ ماهه)، ۲. پیر (۱۸ ماهه)، ۳. پیر+پرازوسین تقسیم شدند. حیوانات پیر روزانه به مدت ۱ ماه پرازوسین به شکل پودر (1 mg/kg, Tocris Bioscience (Ellis ville, Mo)) حل شده در سالین، به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. بعد از یک ماه حیوانات بی‌هوش شده و قلب آن‌ها خارج شده و جهت اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسیداتیو استفاده شدند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان دادند، پیری سبب افزایش میزان MDA (مالون دی آلدئید) و کاهش میزان SOD (سوپراکسید دیسموتاز) در بافت قلب موش‌های صحرایی نسبت به موش‌های جوان شد. استفاده از پرازوسین سبب کاهش معنی‌دار میزان MDA و افزایش معنی‌دار میزان SOD در بافت قلب موش‌های صحرایی پیر شد.

بحث و نتیجه‌گیری: استفاده از پرازوسین با کاهش استرس اکسیداتیو در قلب موش‌های پیر اثرات محافظتی دارد.

کلیدواژه‌ها: پیری، مالون دی آلدئید، استرس اکسیداتیو، پرازوسین، سوپراکسید دیسموتاز

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره دوازدهم، ص ۷۸۰-۷۷۲، اسفند ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: ارومیه ۱۱ کیلومتری جاده نازلو دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۹۱۴۴۴۵۹۰۳۶

Email: naderi.r@umsu.ac.ir

مقدمه

هستند که توانایی تشدید آسیب اکسیداتیو را دارند. طول عمر و واکنش‌پذیری بالای این مولکول‌ها این امکان را می‌دهد تا در داخل و خارج سلول‌ها عمل کنند. برهمکنش آن‌ها با مولکول‌های زیستی مانند اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها، اغلب به‌طور غیرقابل برگشتی به مکانیسم‌های درگیر در عملکرد سلول آسیب می‌رساند (۲، ۴). مالون دی آلدئید (MDA) اصلی‌ترین محصول پراکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده است (۵) که از نظر علمی به‌عنوان نشانگر استرس اکسیداتیو پذیرفته شده است. این آلدئید یک مولکول بسیار سمی است؛ برهمکنش آن با DNA و پروتئین‌ها اغلب جهش‌زا و آتروژنیک است. اثر MDA بر لیوپروتئین‌ها با آتروژنز مرتبط است و احتمالاً واکنش آن با کلاژن سبب تغییر بافت طبیعی

افزایش سن با افزایش بروز آریتمی‌های قلبی و اختلال عملکرد قلبی و حتی نارسایی قلبی می‌تواند منجر به مرگ‌ومیر افراد بالای ۶۵ سال شود (۱). مطالعات زیادی بر این باورند که آسیب اکسیداتیو با افزایش سن در بافت‌ها افزایش می‌یابد. این آسیب در نتیجه افزایش تولید رادیکال‌های آزاد به دنبال پیری و نهایتاً آسیب به ماکرومولکول‌های سلولی است. بنابراین تنظیم استرس اکسیداتیو ممکن است به‌طور مستقیم روند پیری را کنترل کند (۲، ۳). از جمله مهم‌ترین مولکول‌ها در ایجاد اثرات بیولوژیکی ناشی از استرس اکسیداتیو، لیپیدها می‌باشند. اکسیداسیون لیپید باعث ایجاد تعدادی از محصولات ثانویه می‌شود. این محصولات عمدتاً آلدئیدها

^۱ مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ مرکز تحقیقات نورولوژی و پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و حیوانات آزمایشگاه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

۱ ماه نرمال سالیان دریافت کردند. ۳- گروه پیر+ پرازوسین: در این گروه حیوانات پیر روزانه به مدت ۱ ماه پرازوسین به شکل پودر (Toctris Bioscience (Ellis ville, Mo) حل شده در سالیان به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. معیارهای ورود به مطالعه بر طبق گروه‌های مورد مطالعه (۶ رت جوان ۳ ماهه و ۱۲ رت پیر ۱۸ ماهه نژاد ویستار) تعریف گردید. با توجه به اینکه تمامی شرایط در کارهای حیوانی قابل کنترل است معیار خروج از مطالعه تعریف نمی‌شود. نحوه نگهداری حیوانات در حیوانخانه برای تمامی حیوانات یکسان بود. حیوانات به مدت یک هفته برای سازش با شرایط محیط در حیوانخانه نگهداری شدند. دوز پرازوسین مورد استفاده در این مطالعه بر اساس مطالعات قبلی 1 mg/kg به صورت داخل صفاقی حل شده در نرمال سالیان روزانه به مدت ۳۰ روز بود. به گروه‌های کنترل جوان و پیر در حجم مشابه نرمال سالیان به صورت داخل صفاقی تزریق شد (۱۶). پس از ۳۰ روز، موش‌ها توسط تزریق داخل صفاقی ۴۰ mg/kg پنتوباربیتال بی‌هوش شدند و توراکس باز شد و قلب برداشته شد و برای اندازه‌گیری میزان آنزیم‌های MDA و SOD توسط روش کالریمتری استفاده شدند (۱۷). در نهایت داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جهت مقایسه هر یک از متغیرها از تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) استفاده شد. سپس برای تعیین گروه‌های دارای تفاوت، از آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ به صورت معنادار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر پیری و پرازوسین بر میزان آنزیم MDA:

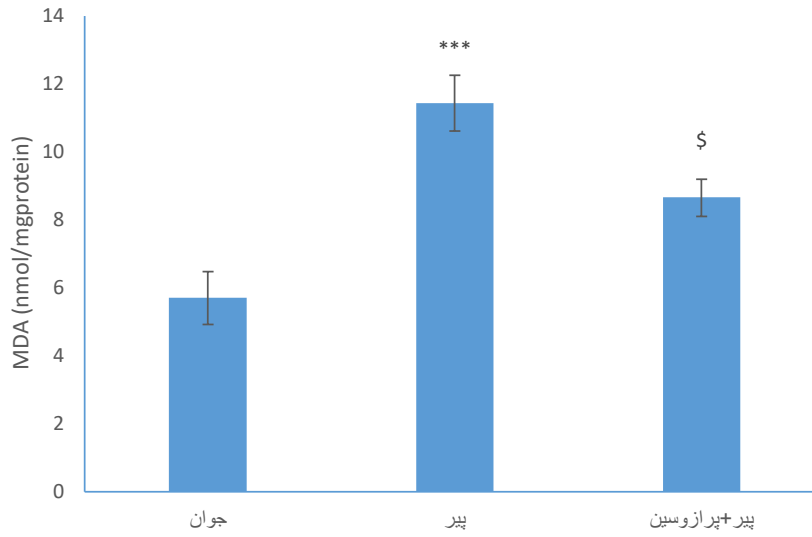
برای بررسی پراکسیداسیون لیپیدها جهت ارزیابی استرس اکسیداتیو، از اندازه‌گیری میزان MDA تولید شده در فرایند پراکسیداسیون لیپید استفاده می‌گردد. MDA از پراکسیداسیون لیپیدها تولید می‌شود و میزان تولید آن با شکست و تفکیک اسیدهای چرب غیراشباع متناسب است. از این رو اندازه‌گیری MDA شاخص مناسبی برای میزان پراکسیداسیون لیپیدها در بافت است. در این مطالعه میزان آنزیم MDA در بافت قلب اندازه‌گیری شد. نتایج ما نشان داد که پیری به طور معنی‌داری ($p < 0.001$) سبب افزایش MDA در بافت قلب نسبت به رت‌های جوان شده است. استفاده از پرازوسین با کاهش معنی‌دار ($p < 0.05$) در بافت قلب موش‌های پیر همراه بوده است (نمودار ۱).

قلب شده و آتروژنیک است (۶، ۷). از جمله آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو حیاتی که از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند، سوپراکسید دیسموتازها (SOD) هستند که کاهش آن‌ها توانایی مقاومت سلول را در برابر رادیکال‌های آزاد کاهش می‌دهد (۸). افزایش آسیب اکسیداتیو می‌تواند منجر به کاهش کارایی ترمیم DNA طی مرحله پیری و تجمع DNA آسیب‌دیده در سلول شده و سلول را مستعد آپوپتوز، پیری و التهاب کند (۹، ۱۰). علاوه بر آن از عوامل مهم در اختلال مرتبط با سن در عملکرد قلب، از دست دادن س قلبی از طریق آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است (۱۱). بنابراین کاهش استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین استراتژی‌های کلیدی در جلوگیری از روند آسیب سلول‌ها در پیری است (۱۲).

پرازوسین یک آنتاگونیست انتخابی $\alpha 1$ آدرنرژیک است که به طور گسترده برای درمان فشارخون خفیف تا متوسط کاربرد دارد. نشان داده شده است که استفاده از آن اثرات محافظتی بر روی کاردیومیوسیت‌ها در برابر استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز دارد (۱۳، ۱۴). نتایج مطالعات اخیر نشان دادند که پیش‌درمانی با پرازوسین باعث کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش سطح گلوتاتیون (GSH) به عنوان جاذب رادیکال‌های آزاد در بافت قلب به دنبال ایسکمی ریپرفیوژن شده است (۱۵). با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای مبنی بر اثر آنتی‌اکسیداتیو پرازوسین در قلب پیر انجام نشده، لذا در این مطالعه اثر پرازوسین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در قلب موش‌های صحرایی پیر بررسی شد.

مواد و روش کار

تحقیق حاضر از نوع تجربی بوده که به روش آزمایشگاهی انجام شد. این مطالعه پس از اخذ مجوز اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شد. تمامی مراحل مطالعه طبق مصوبه اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی و طبق کد اخلاقی (IR.UMSU.AEC.1401.029) دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شد. در این مطالعه، ۱۸ موش صحرایی نر با نژاد ویستار از حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه خریداری شدند و به طور تصادفی در گروه‌های ۳ گانه (۶ رت در هر گروه) مورد بررسی قرار گرفتند. گروه‌ها بدین شرح می‌باشند: ۱- گروه کنترل جوان (۳ ماهه): در این گروه حیوانات جوان به مدت ۱ ماه نرمال سالیان دریافت کردند. ۲- گروه پیر: در این گروه حیوانات پیر (۱۸ ماهه) به مدت

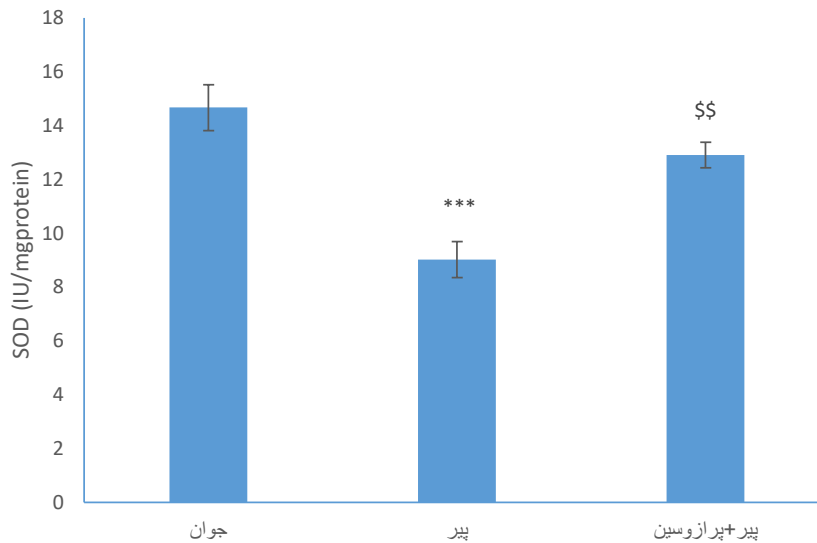


نمودار (۱): اثر پیری و پرازوسین بر میزان آنزیم MDA

پیشگیری و کاهش استرس اکسیداتیو نقش دارد. در این مطالعه SOD در گروه موش‌های پیر کاهش معنی‌داری ($p < 0.001$) را در بافت قلب نسبت به رت‌های جوان نشان داد. درحالی‌که مصرف پرازوسین توانست به‌طور معنی‌داری ($p < 0.01$) آن را در قلب رت‌های پیر افزایش دهد (نمودار ۲).

اثر پیری و پرازوسین بر میزان آنزیم SOD:

بسیاری از گونه‌های فعال اکسیژن بسیار واکنش‌پذیر و سمی هستند و می‌توانند استرس اکسیداتیو در سلول‌ها ایجاد کنند. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان درون سلول‌ها از جمله سوپراکسید دیسموتاز که بخشی از سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی درون‌زا است، در



نمودار (۲): اثر پیری و پرازوسین بر میزان آنزیم SOD

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج ما در این مطالعه نشان دادند که پیری با افزایش استرس اکسیداتیو در قلب همراه است که در این مطالعه افزایش آنزیم MDA و کاهش آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD در بافت قلب موش‌های صحرایی پیر تأییدی بر ایجاد آسیب اکسیداتیو در این بافت است. از سوی دیگر استفاده از پرازوسین سبب کاهش MDA و افزایش SOD در بافت قلب موش‌های صحرایی پیر شده است.

با افزایش سن تغییرات مولکولی، بیوشیمیایی، ساختاری و عملکردی در ارگان‌های بدن از جمله قلب مشاهده شده است که می‌تواند زمینه‌ساز بیماری‌هایی مانند افزایش فشارخون، آترواسکلروز، اختلالات عملکردی قلب و اختلالات هدایتی قلبی باشند. بنابراین، پیری و بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط تنگاتنگی با هم داشته که به‌عنوان عاملی برای تهدید سلامت نام برده می‌شود (۱۲). استرس اکسیداتیو به‌عنوان مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی مهم در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های قلبی در پیری مطرح شده است (۱۸).

گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) درون‌زاد به‌طور کلی به‌عنوان محصولات جانبی مضر متابولیسم سلولی در نظر گرفته می‌شود و تصور می‌شود که باعث ایجاد اثرات سمی مرتبط با شرایط پاتولوژیک شود. اکنون به‌خوبی ثابت شده است که ROS علاوه بر ایفای نقش در آسیب مولکولی، عملکردهای داخل سلولی را نیز مختل می‌کند (۱۹). منبع اصلی ROS در طول پیری میتوکندری است جایی که ROS عمدتاً به‌عنوان یک محصول فرعی از فسفوریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شود (۲۰). تعادل بین تولید و حذف ROS توسط مکانیسم‌های پیچیده درون‌سلولی برقرار می‌شود. اختلال در هر یک از این مکانیسم‌ها می‌تواند هموستاز ردوکس را مختل کند و استرس اکسیداتیو را افزایش دهد. قلب مجهز به سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی قوی برای پاک‌سازی ROS اضافی است (۲۱). یک سیستم یکپارچه از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، گونه‌های فعال اکسیژن را در محدوده‌ای حفظ می‌کند که فرایندهای فیزیولوژیک سلولی را حفظ کند و آسیب اکسیداتیو را به حداقل برساند. SOD به‌عنوان آنزیم عمده آنتی‌اکسیدان قوی قلبی، اکسیژن را به H₂O₂ تبدیل می‌کند که نهایتاً به آب و اکسیژن تبدیل می‌شود و از تولید رادیکال‌های هیدروکسیل جلوگیری می‌کند (۲۲). با این وصف افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و یا کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی یا هر دو در ایجاد آسیب اکسیداتیو در پیری نقش اساسی دارند (۱۲). مطالعات متعددی افزایش آسیب اکسیداتیو را در بیماری‌های قلب و اختلال عملکرد قلب در پیری را بیان کردند (۲۳، ۲۴، ۲۵) بطوریکه تحقیقات گذشته در انسان افزایش استرس اکسیداتیو به دنبال انفارکتوی میوکارد (۱۸) کاردیومیوپاتی (۲۶) نارسایی

احتقانی قلب (۲۷) بیماری‌های کرونری قلب (۲۸) و آنوریسم قلبی (۲۹) را نشان دادند. همین‌طور در مطالعات حیوانی آسیب اکسیداتیو در نارسایی قلبی القاشده با افزایش فشارخون (۳۰، ۳۱) هیپوکسی (۳۲) انفارکتوس میوکارد (۳۳) هیپر کلسترومی (۳۴) گزارش شده‌اند که همسو با مطالعه ما می‌باشند.

با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی پیری، کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و در نتیجه کاهش استرس اکسیداتیو با جلوگیری از اکسیداسیون لیپیدی و آسیب‌های اکسیداتیو سلولی به‌عنوان راهکار حفاظتی از عوارض ناشی از افزایش رادیکال‌های آزاد در پیری مورد توجه قرار گرفته است. بطوریکه عوامل آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و سنتتیک شامل ویتامین‌ها، کوآنزیم Q10، ubiquinone، سلنیوم، پلی‌فنول‌ها (لوتین، روی، ال-کارنیتین و به‌عنوان عوامل ضد پیری نامیده شده‌اند (۲۲، ۲۵). در این مطالعه نشان دادیم پرازوسین سبب کاهش MDA و افزایش SOD در بافت قلب موش‌های صحرایی پیر شده است. پرازوسین به‌عنوان آنتاگونیست انتخابی $\alpha 1$ آدرنرژیک پست سیناپسی است که در درمان فشارخون خفیف تا متوسط استفاده می‌شود. پرازوسین سبب کاهش بارکاری قلب می‌شود در نتیجه برای نارسایی قلب مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳۶). همین‌طور Zhao و همکاران اثر درمانی پرازوسین را در نفروپاتی دیابتی نیز گزارش کردند که علاوه بر اثر درمانی کاهش فشارخون، با بهبود متابولیسم لیپیدها و کربوهیدرات می‌تواند در اختلالات چربی و قند خون به‌عنوان ریسک فاکتور بیماری‌های قلبی مفید واقع شود (۳۷).

اثر آنتی‌اکسیدانی پرازوسین در مطالعات گذشته ذکر شده است. بطوریکه ملکی نژاد و همکاران در سال ۲۰۲۲ در مطالعه‌ای بر روی ۲۱ موش صحرایی که به سه گروه شام، ایسکمی و ایسکمی + پرازوسین تقسیم شدند، نشان دادند که استفاده از پرازوسین ۴۵ دقیقه قبل از ایسکمی ریبرفیوژن کلیوی سبب کاهش استرس اکسیداتیو شد. بطوریکه ۶ ساعت بعد از القاء ایسکمی بافت قلب و مغز جهت بررسی مارکرهای اکسیداتیو خارج شد و نتایج آن، کاهش معنی‌دار MDA و افزایش معنی‌دار GSH را در بافت قلب و مغز موش‌های صحرایی نشان دادند (۱۵). در مطالعه دیگر توسط wang و همکاران که در سال ۲۰۱۸ بر روی ۱۲۰ موش سوری در دو گروه کنترل و پرازوسین انجام شد گزارش شد پرازوسین توانسته در آنوکسی-اکسیژناسیون مجدد قلبی در موش سوری مارکرهای آنتی‌اکسیدانی شامل SOD و heme oxygenase-1 (HO-1) را افزایش داده شاخص‌های آپوپتوز و التهاب و میزان ROS را کاهش دهد که بیانگر این است که پرازوسین توانسته استرس اکسیداتیو و نهایتاً التهاب و آپوپتوز را در قلب تعدیل کند (۳۸). هرچند مطالعه

است اثرات محافظتی داشته باشد. برای اثبات این امر، مطالعات بیشتر با جامعه آماری بزرگ‌تر نیازمند است. بنابراین می‌توان به داروی پرازوسین به‌عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی در حفاظت از قلب پیر توجه کرد.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه به خاطر همکاری در اجرای این پژوهش تشکر و قدردانی نمایند.

تضاد منافع:

نویسندگان بیان می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

حمایت مالی تحقیق:

این مطالعه با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شد.

ملاحظات اخلاقی:

این پژوهش در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد اخلاق IR.UMSU.AEC.1401.029 تصویب شده است.

دیگری نشان داده که استفاده از پرازوسین سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و عدم تغییر دفاع آنتی‌اکسیدانی در ایسکمی ریپرفیوژن کلیه در موش صحرایی شده است که می‌تواند به دلیل تفاوت در طول مدت استفاده دارو باشد با اینکه دوز دارو با مطالعه ما یکسان است ولی طول مدت استفاده در مطالعه ما یک ماه بوده است ولی در این مطالعه به‌صورت تک‌دوز استفاده شده است (۱۳). در مطالعه حاضر عارضه خاصی در رت‌ها به دنبال استفاده از پرازوسین مشاهده نشد. از محدودیت‌های مطالعه ما عدم اندازه‌گیری سایر مولکول‌های درگیر در روند کاهش استرس اکسیداتیو در قلب رت‌های پیر به دنبال تجویز پرازوسین بوده است. در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود کار بر روی نمونه‌های بیشتری انجام شود. همین‌طور در مورد مسیر سیگنالینگ و مولکول‌های درگیر در روند حفاظت پرازوسین از قلب پیر بررسی‌های بیشتری انجام شود. علاوه بر آن با مدل قلب ایزوله، می‌توان عملکرد قلب پیر را به دنبال مصرف پرازوسین بررسی نمود.

نتیجه این مطالعه نشان داد که پیری سبب افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو در قلب موش‌های صحرایی شد و استفاده از پرازوسین با کاهش استرس اکسیداتیو در قلب موش‌های پیر ممکن

of healthy and streptozotocin-diabetic male wistar rats (intervention: experimental). *Stud Med Sci* 2019;30(5):337-46.

- Ezlegini F, MSC Student of Biochemistry, Department of Biochemistry, Islamic Azad University Shahrod Branch, Shahrod, Iran, Eftekhari A, Firoozray M, MSC Student of Biochemistry, Department of Biochemistry, Islamic Azad University Shahrod Branch, Shahrod, Iran, Professor, Department of Biochemistry, Islamic Azad University Shahrod Branch, Shahrod, Iran (Corresponding Author). Evaluation of glutathione peroxide activity and oxidative stress in type 2 diabetic patients and their relationship with serum glucose level and blood lipid parameters in a case-control study. *Stud Med Sci* 2022;33(4):234-43. <http://dx.doi.org/10.52547/umj.33.4.234>
- Rio D, Stewart D, Pellegrini AJ. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metabol Cardiovas Dis* 2005;15:316-28.

References:

- Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, Cox B, Rocha AE, Frei B, et al. Oxidative stress in the aging rat heart is reversed by dietary supplementation with (R)-(α)-lipoic acid. *FASEB J* 2001;15(3):700-6. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.00-0176com>
- Salmon AB, Richardson A, Pérez VI. Update on the oxidative stress theory of aging: does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? *Free Radic Biol Med* 2010;48(5):642-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.015>
- Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, et al. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives. *Cells* 2022;11(3):552. <http://dx.doi.org/10.3390/cells11030552>
- Afrunde R, Mohammadi R. Comparison of the effect of 6 weeks aerobic training on the activity of catalase enzyme and malondialdehyde in heart tissue

7. Eftekhari A, Ezlegini F, Firoozray M. Determination of serum level of selenoprotein p and oxidative stress in type 2 diabetes patients and their correlation with serum level of glucose and lipid parameters as a Case-Control study. *Stud Med Sci* 2021;32(8):597–606.
8. Reddy VN, Kasahara E, Hiraoka M, Lin L-R, Ho Y-S. Effects of variation in superoxide dismutases (SOD) on oxidative stress and apoptosis in lens epithelium. *Exp Eye Res* 2004;79(6):859–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2004.04.005>
9. Sastre J, Pallardó FV, Viña J. The role of mitochondrial oxidative stress in aging. *Free Radic Biol Med* 2003;35(1):1–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849\(03\)00184-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00184-9)
10. Althubiti M, Elzubier M, Alotaibi GS, Althubaiti MA, Alsadi HH, Alhazmi ZA, et al. Beta 2 microglobulin correlates with oxidative stress in elderly. *Exp Gerontol* 2021;150(111359):111359. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2021.111359>
11. Kwak H-B. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *J Exerc Rehabil* 2013;9(2):212–9. <http://dx.doi.org/10.12965/jer.130002>
12. Pagan LU, Gomes MJ, Gatto M, Mota GAF, Okoshi K, Okoshi MP. The role of oxidative stress in the aging heart. *Antioxidants* 2022;11(2):336. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11020336>
13. Rahimi MM, Bagheri A, Bagheri Y, Fathi E, Bagheri S, Nia AV, et al. Renoprotective effects of prazosin on ischemia-reperfusion injury in rats. *Hum Exp Toxicol* 2021;40(8):1263–73. <http://dx.doi.org/10.1177/0960327121993224>
14. Pan J-Y, Lu W-H, Wu C-J, Tseng C-J, Chen H-H. Prazosin improves neurogenic acute heart failure through downregulation of fibroblast growth factor 23 in rat hearts. *Chin J Physiol* 2022;65(4):179–86. http://dx.doi.org/10.4103/cjp.cjp_9_22
15. Malekinejad Z, Aghajani S, Jeddi M, Qahremani R, Shahbazi S, Bagheri Y, et al. Prazosin treatment protects brain and heart by diminishing oxidative stress and apoptotic pathways after renal ischemia reperfusion. *Drug Res* 2022;72(6):336–42. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1806-1453>
16. Liu S, Li W. Prazosin blocks apoptosis of endothelial progenitor cells through downregulating the Akt/NF- κ B signaling pathway in a rat cerebral infarction model. *Exp Ther Med* 2020;20(3):2577–84. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2020.9009>
17. Lee J-Y, Song Y-W, Shim M-J, Kim S-W. Cure rate of DGEBA/MDA/GN/HQ system by differential scanning calorimetry analysis. *Mater Chem Phys* 1997;50(3):256–60. [http://dx.doi.org/10.1016/s0254-0584\(97\)01946-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0254-0584(97)01946-9)
18. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular aging and heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(6):804–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.053>
19. Ray PD, Huang B-W, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012;24(5):981–90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>
20. Joseph A-M, Adhietty PJ, Leeuwenburgh C. Beneficial effects of exercise on age-related mitochondrial dysfunction and oxidative stress in skeletal muscle: Effect of exercise-induced adaptations in muscle mitochondria with ageing. *J Physiol* 2016;594(18):5105–23. <http://dx.doi.org/10.1113/jp270659>
21. Gao X-H, Qanungo S, Pai HV, Starke DW, Steller KM, Fujioka H, et al. Aging-dependent changes in rat heart mitochondrial glutaredoxins--Implications for redox regulation. *Redox Biol* 2013;1(1):586–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2013.10.010>
22. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 2018;13:757–72. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s158513>
23. Chen MS, Lee RT, Garbern JC. Senescence mechanisms and targets in the heart. *Cardiovasc Res*

- 2022;118(5):1173–87.
<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvab161>
24. Wongsurawat T, Woo CC, Giannakakis A, Lin XY, Cheow ESH, Lee CN, et al. Distinctive molecular signature and activated signaling pathways in aortic smooth muscle cells of patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2018;271:237–44.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.024>
25. Papaconstantinou J. The role of signaling pathways of inflammation and oxidative stress in development of senescence and aging phenotypes in cardiovascular disease. *Cells* 2019;8(11):1383.
<http://dx.doi.org/10.3390/cells8111383>
26. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, Saccaro LF, Franzini M, Masi S, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(5):494–510.
<http://dx.doi.org/10.1177/2047487319870344>
27. Dasari TW, Chakraborty P, Mukli P, Akhtar K, Yabluchanskiy A, Cunningham MW, et al. Noninvasive low-level tragus stimulation attenuates inflammation and oxidative stress in acute heart failure. *Clin Auton Res* 2023;
<http://dx.doi.org/10.1007/s10286-023-00997-z>
28. Choleva M, Argyrou C, Detopoulou M, Donta M-E, Gerogianni A, Moustou E, et al. Effect of moderate wine consumption on oxidative stress markers in coronary heart disease patients. *Nutrients* 2022;14(7):1377.
<http://dx.doi.org/10.3390/nu14071377>
29. Yoshitomi R, Kobayashi S, Yano Y, Nakashima Y, Fujii S, Nanno T, et al. Enhanced oxidative stress and presence of ventricular aneurysm for risk prediction in cardiac sarcoidosis. *Heart* 2022;108(6):429–37.
<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320244>
30. Chi R-F, Li L, Wang A-L, Yang H, Xi J, Zhu Z-F, et al. Enhanced oxidative stress mediates pathological autophagy and necroptosis in cardiac myocytes in pressure overload induced heart failure in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2022;49(1):60–9.
<http://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.13583>
31. Kumar A, Supowit S, Potts JD, DiPette DJ. Alpha-calcitonin gene-related peptide prevents pressure-overload induced heart failure: role of apoptosis and oxidative stress. *Physiol Rep* 2019;7(21):e14269.
<http://dx.doi.org/10.14814/phy2.14269>
32. Chiş IC, Baltaru D, Dumitrovici A, Coseriu A, Radu BC, Moldovan R, et al. Protective effects of quercetin from oxidative/nitrosative stress under intermittent hypobaric hypoxia exposure in the rat's heart. *Physiol Int* 2018;105(3):233–46.
<http://dx.doi.org/10.1556/2060.105.2018.3.23>
33. Xie D-M, Zhong Q, Xu X, Li Y, Chen S, Li M, et al. Alpha lipoic acid-loaded electrospun fibrous patch films protect heart in acute myocardial infarction mice by inhibiting oxidative stress. *Int J Pharm* 2023;632(122581):122581.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122581>
34. Prasad K, McNair ED, Caspar-Bell G, Mabood Qureshi A. Vitamin E does not regress hypercholesterolemia-induced oxidative stress in heart. *Mol Cell Biochem* 2014;391(1–2):211–6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11010-014-2004-8>
35. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem* 2019;178:687–704.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010>
36. Johnson K, Oparil S, Davis BR, Tereshchenko LG. Prevention of heart failure in hypertension-disentangling the role of evolving left ventricular hypertrophy and blood pressure lowering: The ALLHAT study. *J Am Heart Assoc* 2019;8(8):e011961.
<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.011961>
37. Zhao L-S, Xu C-Y. Effect of prazosin on diabetic nephropathy patients with positive α 1-adrenergic receptor autoantibodies and refractory hypertension.

- Exp Ther Med 2015;9(1):177-82.
<http://dx.doi.org/10.3892/etm.2014.2036>
38. Wang L, Xue Y, Ma H, Shi H, Wang L, Cui X.
Prazosin protects myocardial cells against anoxia-
reoxygenation injury via the extracellular signal
regulated kinase signaling pathway. Mol Med Rep
2017; <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.8175>

THE PROTECTIVE EFFECT OF PRAZOSIN ON OXIDATIVE STRESS IN THE HEART OF AGED MALE RATS

Nasrin Mehranfard¹, Rahill Salimi², Aileen Saranjam³, Roya Naderi^{*4}

Received: 14 February, 2024; Accepted: 13 March, 2024

Abstract

Background & Aims: The increase in susceptibility to heart diseases in old age is related with increased oxidative stress. Considering the strong antioxidant effects of prazosin, in this study we investigated the protective effect of prazosin on oxidative stress in the heart tissue of aged rats.

Materials & Methods: In this experimental study, 18 male Wistar rats were divided into 3 groups (6 rats in each group): 1. young (aged 3 months), 2. aged (aged 18 months), 3. aged + prazosin. Aged animals received prazosin powder (1 mg/kg, Tocris Bioscience (Ellis ville, Mo)) diluted in saline, intraperitoneally daily for 1 month. After one month, the animals were anesthetized and their hearts were excised for the measurement of oxidative stress indices.

Results: The results of this study showed that there was increased MDA (malondialdehyde) and decreased SOD (superoxide dismutase) levels in the heart of aged rats compared to youngs. The use of prazosin caused a significant decrease in the level of MDA and a significant increase in the level of SOD in the heart of aged rats.

Conclusion: The use of prazosin has protective effects by reducing oxidative stress in the hearts of aged rats.

Keywords: Aging, Malondialdehyde, Oxidative Stress, Prazosin, Superoxide Dismutase

Address: Department of Physiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +989144459036

Email: naderi.r@umsu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 34(12): 780 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Neurophysiology Research Center, Cellular and Molecular Medicine Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Student Research Committee, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Nephrology and Kidney Transplant Research Center, Clinical Research Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)