



## بررسی اثر بربرین بر عوامل اکسیداتیو سرم در مسمومیت مزمن با سرب

مرضیه پورابراهیمیان<sup>۱</sup>، فاطمه زارع مهرجردی<sup>۲\*</sup>، مریم یادگاری<sup>۳</sup>، آزاده شاهرخی راثینی<sup>۴</sup>، منصور اسماعیلی دهج<sup>۵</sup>

- ۱- دانشجوی ارشد- گروه فیزیولوژی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد- یزد- ایران.
- ۲- دانشیار- گروه فیزیولوژی- مرکز تحقیقات نورواندوکراین یزد- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد- یزد- ایران.
- ۳- استادیار- مرکز تحقیقات نورواندوکراین یزد- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد- یزد- ایران.
- ۴- ارشد فیزیولوژی- گروه فیزیولوژی- مرکز تحقیقات نورواندوکراین یزد- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد- یزد- ایران.
- ۵- دانشیار- گروه فیزیولوژی- مرکز تحقیقات نورواندوکراین یزد- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد- یزد- ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۹، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۱۲

### چکیده

**مقدمه:** تماس مداوم با سرب حتی در مقادیر کم، می‌تواند منجر به آسیب در سیستم‌های مختلف بدن شود. تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) و تضعیف سیستم آنتی‌اکسیدانی درون‌زا، نقش عمده‌ای در صدمات ناشی از سرب دارند. عوامل دارویی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی ممکن است در کاهش صدمات ناشی از سرب مؤثر باشند بنابراین در این مطالعه، اثر بربرین بر عوامل اکسیداتیو ناشی از سرب بررسی گردید.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه از ۴۰ موش نر نژاد ویستار استفاده شد. حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند. ۱- گروه شم، ۴ گروه که به مدت دو ماه سرب از طریق خوراکی دریافت کردند. این ۴ گروه شامل گروه مسموم با سرب ۱۰۰ ppm و ۵۰۰ ppm و گروه مسموم با دوزهای ۱۰۰ و ۵۰۰ ppm سرب که تحت درمان با بربرین ۵۰ mg/kg قرار گرفتند، سرب به آب آشامیدنی حیوانات اضافه شد و بربرین روزانه گاوژ شد. بعد از طی دوره درمان، حیوانات به صورت عمیق بیهوش شدند. برای بررسی میزان فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های گلوتاتیون (GSH)، کاتالاز (CAT) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و میزان مالون‌دی‌الدئید (MDA) سرم، نمونه خون از قلب حیوانات گرفته شد.

**نتایج:** نتایج حاصل از بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی نشان داد که فعالیت SOD، CAT و GSH سرم در گروه‌های مسموم با سرب تفاوت معنی‌داری با گروه شم ندارد. بربرین توانست فعالیت SOD را در گروه سرب ۵۰۰ افزایش دهد. بربرین در گروه مسموم با سرب که دوز ۵۰۰ سرب را دریافت کرده بودند، فعالیت CAT را نیز افزایش داد. همچنین، در گروه‌های سرب درمان شده با بربرین افزایش معنی‌داری در فعالیت GSH نسبت به گروه سرب مشاهده گردید. در بررسی میزان MDA مشاهده شد که میزان MDA سرم رت‌هایی که سرب دریافت کردند افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شم پیدا کرده و بربرین در گروه سرب ۵۰۰ میزان MDA را کاهش داد.

**نتیجه‌گیری:** به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که در معرض قرار گرفتن با سرب به مدت ۲ ماه تأثیری بر فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها ندارد هر چند به صورت غیرمعنی‌داری فعالیت آنها را کاهش می‌دهد ولی میزان MDA سرم را افزایش می‌دهد. که این افزایش نشانه وجود استرس‌های اکسیداتیو است. همچنین در این مطالعه مشاهده شد که بربرین فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها را افزایش می‌دهد و میزان MDA را کم می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** سرب، بربرین، استرس‌های اکسیداتیو، سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون.

\*نویسنده مسئول: یزد- میدان عالم- بلوار شهدای گمنام- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد- دانشکده پزشکی- گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۲۵۲۸۲۰۳۴۱۲، نمابر: ۰۲۵۲۸۲۰۳۴۱۲،

Email: mehzarf@gmail.com

**ارجاع:** پورابراهیمیان مرضیه، زارع مهرجردی فاطمه، یادگاری مریم، شاهرخی راثینی آزاده، اسماعیلی دهج منصور. بررسی اثر بربرین بر عوامل اکسیداتیو سرم در مسمومیت مزمن با سرب. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛ ۱۶(۳): ۲۷-۲۲.

## مقدمه

سرب یکی از این فلزات سنگین است که در همه جا یافت می‌شود. این فلز در بدن باقی‌مانده و تجمع می‌یابد و اثرات سمی خود را با اتصال به لیگاندهایی که برای اعمال فیزیولوژیک ضروری هستند اعمال می‌نماید (۱). دوزهای کم سرب در طولانی مدت و دوزهای زیاد در کوتاه مدت اثرات مخربی بر بخش‌های مختلف بدن اعمال می‌کنند (۲ و ۳). سرب باعث افزایش سطح رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) و افزایش رادیکال‌های OH و سوپراکسید می‌گردد. سرب علاوه بر افزایش میزان ROS، فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا در بافت‌های مختلف را کاهش می‌دهد و از این طریق باعث آسیب‌های شدید اکسیداتیو در بافت‌های مختلف می‌گردد. با توجه به اینکه بسیاری از اثرات مضر سرب بر بدن ناشی از فعال شدن استرس‌های اکسیداتیو می‌باشد، استفاده از گیاهان و داروهایی که بر این فاکتورهای مضر اثر پیشگیری‌کننده یا درمانی داشته باشد، می‌تواند در کاهش عوارض ناشی از مسمومیت با سرب مفید باشد (۴).

تحقیقات دارویی بر روی ترکیبات شیمیایی عصاره گیاه بربرین نشان داد که این گیاه دارای آلکالوئیدهای ایزوکوئینولین شامل، برامین، پالمین و بربرین می‌باشد که بربرین از مهمترین آلکالوئیدهای طبیعی این خانواده می‌باشد. بربرین دارای اثرات متنوعی از جمله اثرات ضدالتهابی، ضددیابتی، آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آپوپتوزی می‌باشد (۵ و ۶). مطالعاتی که بر روی عصاره و ریشه زرشک و عمده‌ترین آلکالوئید آن یعنی بربرین صورت گرفته است، خواصی مانند اثر آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهاب و صد درد، کاهش فشارخون، هیپوگلیسمی و پایین‌آورنده چربی، تنظیم کلسترول خون، بهبود عملکرد قلب و عروق، بهبود عملکرد کبد، تنظیم قند خون، کاهش وزن، ضد سرطان و ضد میکروب گزارش شده است. درمان با بربرین در موش‌های دیابتی که فشار خون و فعالیت نا منظم قلب داشتند باعث افزایش فعالیت SOD سرم شده است، در حالی که محتوای MDA را کاهش داده است (۷). بربرین به دلیل داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و از طریق خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد در هیپوکمپ رت‌های دیابتیک نیز اثرات حفاظتی خود را بر این ناحیه اعمال کرده است و مانع از کاهش کاتالاز و سوپراکسیددیسموتاز و سبب حفظ و بقای این آنزیم‌ها در هیپوکمپ گردیده است (۸).

با توجه به اثرات آنتی‌اکسیداتیو مؤثر بربرین، در این مطالعه اثر بربرین بر سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و میزان MDA سرم، در رت‌های مسموم با سرب مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۴۰ راس موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. در طول دوره آزمایش، حیوانات در

شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت ۲۵-۲۲ درجه سانتیگراد در قفس‌های تمیز و شرایط یکسان، نگهداری شدند و دسترسی آزادانه به آب آشامیدنی و غذا داشتند. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام گرفت. پروژه حاضر با کد اخلاق: IR.SSU.MEDICINE.REC.1397.084 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به تصویب رسید. حیوانات به‌صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند: ۱- گروه شم ۲- گروه تحت مسمومیت با سرب ۱۰۰ ppm، ۳- گروه تحت مسمومیت با سرب ۵۰۰ ppm، ۴- گروه تحت مسمومیت با سرب ۱۰۰ ppm + بربرین ۵۰ mg/kg، ۵- گروه تحت مسمومیت با سرب ۵۰۰ ppm + بربرین ۵۰ mg/kg انتخاب دوزهای ۵۰ mg/kg بربرین هیدروکلراید و استات سرب ۱۰۰ ppm و ۵۰۰ ppm بر اساس مطالعات گذشته انجام شد (۴ و ۸). با شروع آزمایش، استات سرب به مدت دو ماه همراه با آب آشامیدنی به موش‌ها داده شد و همزمان، بربرین هیدروکلراید نیز به‌صورت روزانه به موش‌ها گاوژ شد. محلول بربرین روزانه آماده می‌شد. سالیین گرم به‌عنوان حلال برای بربرین هیدروکلراید استفاده شد. برای حل شدن بهتر بربرین در سالیین گرم، محلول آماده شده به مدت چندین دقیقه به وسیله شیکر مخلوط گردید. در پایان دوره حیوانات با کتامین و زایلازین به‌طور داخل صفاقی و با دوز بالا بیهوش شدند. نمونه خون جهت بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی از قلب حیوانات گرفته شد. نمونه خون به مدت ۱۵ دقیقه در دور ۳۰۰۰ rpm سانتریفیوژ گردید و سرم آماده شده در دمای ۸۰- نگهداری شد.

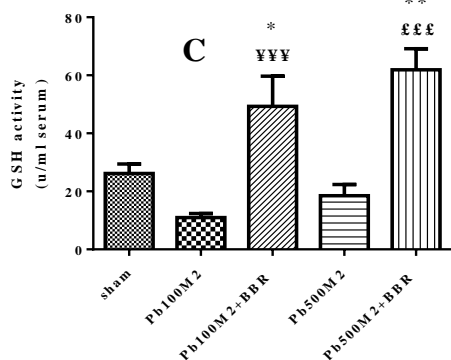
در نمونه سرمی حیوانات، سطح MDA به‌عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی و سطح فعالیت CAT، SOD و GSH به‌عنوان فاکتورهای آنتی‌اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفت. فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها و میزان MDA با استفاده از کیت شرکت زلیبو اندازه‌گیری شد.

برای بررسی فعالیت کاتالاز، ابتدا مقدار ۱۰ میکرولیتر از تمام نمونه‌ها به چاهک‌های میکرو پلیت اضافه شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر assay buffer و ۱۰ میکرولیتر H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> reagent اضافه و در دمای ۳۷ درجه به مدت یک دقیقه انکوبه گردید. سپس کروموژن و محلول رقیق‌کننده اضافه شد. در انتها میکروپلیت‌ها در دستگاه الیزا ریدر قرار داده شد و جذب نوری در طول موج ۴۰۵ نانومتر قرائت گردید.

برای اندازه‌گیری SOD فعالیت این آنزیم همانند روش CAT نمونه سرمی به چاهک‌های الیزا ریدر اضافه شد و طبق پروتکل کیت بقیه مراحل انجام شد. سپس محلول‌ها، در زمان‌های صفر و دو دقیقه در طول موج ۴۲۰ نانومتر قرائت شد. آنزیم دیگری که بررسی شد

نمودار B فعالیت کاتالاز سرم را نشان می‌دهد. در گروه‌های مسموم با سرب، فعالیت کاتالاز سرم کاهش داشت اما معنی‌دار نبود، تنها در گروه سرب ۵۰۰ ppm که برترین دریافت کرده بود، فعالیت کاتالاز افزایش معنی‌داری نسبت به گروه سرب و گروه شم نشان داد ( $P \leq 0.01$ ).

نمودار C فعالیت گلوکوتایون سرم را در حیوانات تحت مطالعه نشان می‌دهد. فعالیت گلوکوتایون در گروه‌های مسموم با سرب، تفاوت معنی‌داری با گروه شم نداشت. برترین، فعالیت گلوکوتایون را هم در گروه مسموم با سرب ۱۰۰ ppm ( $P \leq 0.001$ ) و هم در گروه سرب ۵۰۰ ppm ( $P \leq 0.001$ ) افزایش داد. افزایش فعالیت گلوکوتایون در هر دو گروه سرب دریافت‌کننده برترین نسبت به گروه شم نیز دیده شد ( $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.01$ ).



نمودار ۱- A: میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، B: فعالیت کاتالاز (CAT)، C: فعالیت گلوکوتایون (GSH) در گروه‌های مورد مطالعه ( $n=8$ )

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) همراه با پس آزمون توکی انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  SE بیان گردید.  $P < 0.05$  و  $P < 0.001$  و تفاوت معنی‌داری با گروه شم،  $P < 0.001$  و  $P < 0.001$  تفاوت معنی‌داری با گروه Pb100M2،  $P < 0.001$  و  $P < 0.001$  تفاوت معنی‌داری با گروه sham. Pb500M2. Sرب ۱۰۰ ppm به مدت دو ماه، Pb500M2: دریافت‌کننده سرب ۵۰۰ ppm به مدت دو ماه؛ BBR: برترین.

نتایج بررسی میزان MDA سرم رت‌های مسموم با سرب نشان داد که میزان MDA سرم در هر دو دوز سرب ۱۰۰ ppm ( $P \leq 0.05$ ) و ۵۰۰ ppm ( $P \leq 0.05$ ) نسبت به گروه شم افزایش معنی‌داری دارد. برترین در گروه سرب ۵۰۰ ppm میزان MDA را کاهش داد ( $P \leq 0.05$ ) ولی تأثیری

گلوکوتایون بود. گلوکوتایون یک مولکول تری‌پپتید است که از سه اسیدآمینه گلوکوتامات، سیستئین و گلايسین ساخته شده است. این مولکول در کنار مولکول‌های دیگر سیستم آنتی‌اکسیدانتی سلول‌ها، یک مولکول حذف‌کننده پراکسید هیدروژن در نظر گرفته می‌شود. بررسی فعالیت گلوکوتایون طبق مراحل کیت شرکت زلیبو انجام شد. برای این منظور ۸۰ لانداز نمونه‌ها در چاهک‌ها ریخته شد. سپس ۲۰ لانداز از محلول R2 به نمونه‌ها اضافه و برای ۱۰ دقیقه در دور ۴۰۰۰ سانتریفیوژ شد. پس از آن، محلول R3 به نمونه‌ها اضافه و به مدت ۵ دقیقه در دمای اطاق انکوبه شد. در انتها، میکروپلیت‌ها در دستگاه الیزا ریدر قرار داده شد و جذب نوری در طول موج ۴۱۲ نانومتر قرائت گردید.

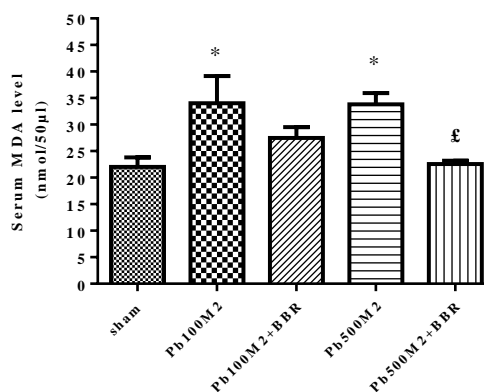
برای بررسی MDA نیز از کیت شرکت زلیبو استفاده شد. اساس سنجش MDA اتصال TBA (تیوباربیتریک اسید) به آن و ایجاد ماده‌ی رنگی می‌باشد. روش کار به این صورت است که ابتدا تعداد ۸ محلول استاندارد با غلظت معین تهیه گردید. ۵۰ میکرولیتر از محلول تیوباربیتریک اسید به نمونه‌ها و استانداردها اضافه شد. سپس یک میلی‌لیتر محلول کروموزن اضافه گردید. تمام ویال‌ها به مدت یک ساعت در دمای جوش قرار گرفت، سپس ۳۰ دقیقه در دمای صفر درجه انکوبه شد و پس از آن در دستگاه سانتریفیوژ صفر درجه، دور ۴۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سپس محلول رویی میکروپلیت‌ها در طول موج ۵۳۵ نانومتر جذب نوری قرائت شد. غلظت مالون دی‌الدهید، طبق نمودار استاندارد محاسبه گردید.

برای تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از این مطالعه، از نرم‌افزار graphpad prism 8 استفاده شد. مقایسه گروه‌ها با آنالیز واریانس یک طرفه انجام شد. جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها از پس آزمون توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون ۵ درصد در نظر گرفته شد و داده‌ها به صورت  $\text{mean} \pm \text{SE}$  ارائه گردید.

## نتایج

در این مطالعه فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکوتایون سرم رت‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نمودار A، فعالیت SOD سرم حیوانات تحت مطالعه را نشان می‌دهد. تغییر معنی‌داری در فعالیت SOD در هر دو گروه سرب نسبت به گروه شم مشاهده نشد. برترین فعالیت SOD سرم رت‌هایی که در معرض سرب ۵۰۰ ppm بودند را به طور معنی‌داری افزایش داد ( $P \leq 0.001$ ) همچنین فعالیت SOD در این گروه نسبت به گروه شم نیز افزایش داشت ( $P \leq 0.001$ ). برترین تأثیری بر فعالیت SOD سرم در گروه سرب ۱۰۰ ppm نداشت (نمودار A).

بر میزان MDA در رت‌هایی که ۱۰۰ ppm سرب در یافت کرده بودند، نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۲- میزان مالون‌دی‌الدهید (MDA) سرم گروه‌های مورد مطالعه (n=8) تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) همراه با پس آزمون توکی انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  SE بیان گردید. \* ( $P < 0.05$ ) تفاوت معنی‌دار با گروه شم، £ ( $P < 0.05$ ) تفاوت معنی‌دار با گروه Sham. Pb500M2 شم، Pb100M2: دریافت‌کننده سرب ۱۰۰ ppm به مدت دو ماه، Pb500M2: دریافت‌کننده سرب ۵۰۰ ppm به مدت دو ماه؛ BBR: بربرین.

## بحث

در مطالعه حاضر سرب تأثیر معنی‌داری بر فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های سرمی نداشت اما میزان MDA که شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و نشانه وجود استرس‌های اکسیداتیو است را کاهش داد. سرب یکی از آلاینده‌های بسیار مہلک محیط زیست می‌باشد. که قدمت سمیت آن حداقل به قرن دوم قبل از میلاد برمی‌گردد (۹). مسمومیت با سرب در انسان، تمامی گروه‌های سنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اثرات مخرب سرب به تدریج و در طولانی مدت ظاهر می‌شوند (۹). قرار گرفتن در معرض مقدار متوسط تا زیادی از سرب از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود (۴). عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاع اکسیدانی منجر به افزایش استرس‌های اکسیداتیو می‌گردد (۱۰-۱۲). که با افزایش پراکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک (۱۲)، منجر به آسیب غشای سلولی، پروتئین‌های عملکردی و DNA می‌شود (۱۰). سیستم آنتی‌اکسیداتیو آندوژن یکی از سیستم‌های دفاعی بدن در مقابل آسیب‌های بافتی ناشی از گونه‌های اکسیژن واکنشی است و شامل آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون، گلوتاتیون

پراکسیداز می‌باشد (۱۳). سرب مستقیماً تأثیری بر تولید استرس‌های اکسیداتیو ندارد. اما قادر است به گروه‌های سولفور آنزیم‌هایی که در زنجیره انتقال الکترون نقش دارند متصل گردد، همچنین باعث آزاد شدن  $Fe^{2+}$  و  $Cu^{2+}$  از این آنزیم‌ها گردد و عملکرد این آنزیم‌ها را مختل کند. اختلال در این آنزیم‌ها باعث اختلال در زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری‌ها و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌گردد. بنابراین سرب به‌طور غیرمستقیم استرس‌های اکسیداتیو را افزایش می‌دهد. افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن در سلول منجر به آسیب اکسیداتیو آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سلول می‌گردد. فعالیت کاتالاز می‌تواند مستقیماً توسط آنیون سوپراکسید ( $O_2^-$ ) مهار شود، همچنین فعالیت سوپراکسید دیسموتاز به‌وسیله پراکسی نیتريت مهار می‌گردد. سرب مستقیماً با اتصال به گروه Sh گلوتاتیون، فعالیت این آنزیم را کاهش می‌دهد. افزایش استرس‌های اکسیداتیو همراه با کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های آندوژن می‌تواند منجر به پراکسیداسیون لیپیدی غشاء، آسیب به اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها، تغییر در بیان ژن‌ها و فعال شدن فرآیندهایی گردد که منجر به آپوپتوز و نکروز سلولی می‌گردد (۴، ۱۴ و ۱۵). در مطالعه حاضر نیز سرب باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی گردید. سرب از طریق تولید رادیکال‌های آزاد و در نتیجه افزایش پراکسیداسیون لیپیدی باعث اختلال در عملکرد دستگاه‌های مختلف بدن از جمله دستگاه قلبی عروقی می‌شود (۴).

در مطالعه حاضر همچنین مشاهده شد که بربرین، در هر دو گروه سرب، فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های سرمی را افزایش و میزان پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش می‌دهد همچنین طبق نتایج این مطالعه، بربرین توانست فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های سرم رت‌های در معرض سرب را نسبت به گروه شم افزایش دهد. بربرین یک آلکالوئید مشتق از ایزوکلینولین جدا شده از *Rhizoma coptidis* است (۱۶). و اخیراً در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله دیابت (۱۷ و ۱۸)، نقرس (۱۹). سندرم متایولیک، بیماری کبد چرب، بیماری عروق کرونر قلب مورد استفاده قرار گرفته است و به‌طور گسترده‌ای اثرات محافظتی آن بر روی قلب گزارش شده است (۱۶). در بررسی مطالعات گذشته می‌توان مشاهده کرد که درمان با بربرین قبل از سکتة قلبی، باعث کاهش اندازه سکتة قلبی و بهبود عملکرد قلب می‌گردد و آسیب ناشی از آپوپتوز و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد. بربرین از طریق فعال کردن مسیر سیگنالینگ JAK2 / STAT3 و کاهش فشار ناشی از استرس، آسیب سکتة قلبی را در رت‌ها، بهبودی بخشیده است (۱۶). در مطالعه‌ای که توسط ژو و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر روی موش‌های دیابتی انجام شد، بربرین بیان SOD کبدی و فعالیت SOD و CAT

9. Landrigan PJ. Lead and the heart: an ancient metal's contribution to modern disease. *The Lancet Public Health* 2018;3:e156-e7. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30043-4
10. McLeay Y, Stannard S, Houltham S, Starck C. Dietary thiols in exercise: oxidative stress defence, exercise performance, and adaptation. *JISSN* 2017;14:1-8. doi: 10.1186/s12970-017-0168-9
11. Liu Q, Chen L, Hu L, Guo Y, Shen. Small molecules from natural sources, targeting signaling pathways in diabetes. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* 2010;1799:854-65. doi: 10.1016/j.bbagr.2010.06.004
12. Khani M, Motamedi P, Dehkoda MR, Nikukheslat SD, Karimi P. Effect of thyme extract supplementation on lipid peroxidation, antioxidant capacity, PGC-1 $\alpha$  content and endurance exercise performance in rats. *JISSN*. 2017;14:1-8. doi: 10.1186/s12970-017-0167-x
13. Almani SA, Qureshi F, Shaikh TZ, Uqaili AA, Khoharo HK. Free radical scavenging activity of Berberine in acetaminophen induced liver injury. *Int J Surg Med* 2017;3:27-36.
14. Winiarska-Mieczan AJ. Protective effect of tea against lead and cadmium-induced oxidative stress—a review. *Biometals* 2018;31:909-26. doi: 10.1007/s10534-018-0153-z
15. Vaziri ND, Lin C-Y, Farmand F, Sindhu RK. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and NADPH oxidase in lead-induced hypertension. *Kidney International* 2003;63:186-94. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00711.x
16. Zhao G-l, Yu L-m, Gao W-l, Duan W-x, Jiang B, Liu X-d, et al. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress. *Acta Pharmacologica Sinica* 2016;37:347-367. doi: /10.1038/aps.2015.136
17. Li Z, Geng Y-N, Jiang J-D, Kong W-JJE-BC, Medicine A. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus. *ECAM* 2014;2014:1-12. doi: 10.1155/2014/289264
18. Tian X, Liu F, Li Z, Lin Y, Liu H, Hu P, et al. Enhanced anti-diabetic effect of berberine combined with timosaponin B2 in Goto-Kakizaki rats, associated with increased variety and exposure of effective substances through intestinal absorption. *Front Pharmacol* 2019;10:19. doi: 10.3389/fphar.2019.00019
19. Wang H, Peng Y, Zhang T, Lan Q, Zhao H, Wang W, et al. Metabolic epoxidation is a critical step for the development of benzofuranone-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos* 2017;45:1354-63. doi: 10.1124/dmd.117.077818
20. Zhou J-Y, Zhou S-W. Protective effect of berberine on antioxidant enzymes and positive transcription elongation factor b expression in diabetic rat liver. *Fitoterapia*. 2011;82:184-9. doi: 10.1016/j.fitote.2010.08.019
21. Farhadfar E, Behpour N, Azarbaejani M, Moradi A. The effect of endurance training and berberine chloride consumption on antioxidant enzymes in diabetic male Wistar rats heart tissue. *KAUMS Journal* 2020;23:627-36.
22. Hasanein P, Riahi H. research p. Preventive use of berberine in inhibition of lead-induced renal injury in rats. *Environ Sci Pollut Res* 2018;25:4896-4903. doi: 10.1007/s11356-017-0702-y
23. Hasanein P, Ghafari-Vahed M, Khodadadi IJ. Effects of isoquinoline alkaloid berberine on lipid peroxidation, antioxidant defense system, and liver damage induced by lead acetate in rats. *Redox Report* 2017;22:42-50. doi: 10.1080/13510002.2016.1140406

کلیه را به سطح طبیعی افزایش داد و همچنین با کاهش سطح MDA در کبد و مغز، وضعیت پراکسیداسیون لیپیدی را بهبود بخشید (۲۰). در مطالعه دیگری که روی موش‌های دیابتی انجام شد، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز در قلب رت‌های دیابتی به واسطه بربرین افزایش یافت (۲۱).

در دو مطالعه دیگر اثر بربرین بر نفروتوکسیسیته و هپاتوتوکسیسیته ناشی از مسمومیت مزمن با سرب مورد بررسی قرار گرفت. در کلیه رت‌های مسموم با سرب، بربرین، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کلیه را افزایش داد و باعث کاهش استرس‌های اکسیداتیو و بهبودی مارکرهای بیوشیمیایی عملکرد کلیه و کاهش آسیب بافت کلیه گردید (۲۲). در بررسی کبد رت‌های مسموم با سرب نیز درمان با بربرین، از طریق تقویت مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان، از عدم تعادل پروکسیدان و آنتی‌اکسیدان ناشی از سرب و پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کرد و هپاتوتوکسیسیته ناشی از سرب را کاهش داد (۲۳). نتایج این مطالعات کاملاً مطابق با نتایج مطالعه حاضر بوده که بربرین باعث بهبود فعالیت کاتالاز، SOD و گلوکاتایون در سرم رت‌های مسموم با سرب گردید و میزان پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش داد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از قسمتی از رساله کارشناسی ارشد فیزیولوژی در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد می‌باشد.

### References

1. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol* 2015;8:55-64. doi: 10.1515/intox-2015-0009
2. Juberg DR, Kleiman CF, Kwon SC. Position paper of the American Council on Science and Health: lead and human health. *Ecotoxicol Environ*. 1997;38:162-80. doi: 10.1006/eesa.1997.1591
3. Needleman HL. The future challenge of lead toxicity. *Environ Health Perspect* 1990;89:85-9.
4. Patrick L. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Alternative medicine review*. 2006;11:114-127.
5. Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A clinical review. *Phytotherapy Research* 2019;33:504-23. doi: 10.1002/ptr.6252
6. Cai Z, Wang C, Yang W. Role of berberine in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr. Dis Treat* 2016;12:2509. doi: 10.2147/NDT.S114846
7. Singh IP, Mahajan S. Berberine and its derivatives: a patent review (2009–2012). *Expert Opin Ther Pat* 2013;23:215-31. doi: 10.1517/13543776.2013.746314
8. Moghaddam HK, Baluchnejadmojarad T, Roghani M, Khaksari M, Norouzi P, Ahoie M, et al. Berberine ameliorate oxidative stress and astrogliosis in the hippocampus of STZ-induced diabetic rats. *Mol Neurobiol* 2014;49:820-6. doi: 10.1007/s12035-013-8559-7



## Evaluation of the Effect of Berberine on Serum Oxidative Agents in Chronic Lead Poisoning

Marzieh Pour-Ebrahimian (M.Sc. Student)<sup>1</sup>, Fatemeh Zare Mehrjerdi (Ph.D.)<sup>2\*</sup>, Maryam Yadegari (Ph.D.)<sup>2</sup>, Azadeh Shahrokhi Raeini (M.Sc.)<sup>2</sup>, Mansour Esmaili Dehaj (Ph.D.)<sup>2</sup>

1- Dept. of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.

2- Dept. of Physiology, Yazd Neuroendocrine Research Center, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.

Received: 27 February 2021, Accepted: 4 October 2021

### Abstract:

**Introduction:** Constant exposure to lead, even in small amounts, can lead to damage to various systems of the body. The production of reactive oxygen species (ROS) and the weakening of the endogenous antioxidant system play a major role in lead damage. Antioxidant drugs may be effective in reducing lead-induced damage, so in this study, the effect of berberine on lead-induced oxidative agents was investigated.

**Methods:** In this study were used forty male wistar rats. The animals were randomly divided into 5 groups. 1- Sham group, four groups that received lead orally for one month. These four groups included the 100ppm and 500ppm lead poisoned groups and the 100 and 500ppm lead poisoned groups treated with berberine 50mg / kg. Lead was added to the drinking water of the animals and berberine was gavaged daily. After the treatment period, the animals were deeply anesthetized and blood sample was taken from the heart of animals to evaluate the activity of antioxidants glutathione (GSH), catalase (CAT) and Superoxide Dismutase (SOD) and malondialdehyde MDA level in the serum.

**Results:** The results of biochemical factors showed that serum SOD, CAT and GSH activity in lead poisoning groups were not significantly different from sham group. Berberine was able to increase SOD activity in the lead 500 group. Berberine also increased CAT activity in the lead-poisoned group receiving 500 dose of lead. Also, in lead groups treated with berberine, a significant increase in GSH activity was observed compared to the lead group. The results of the MDA examination showed that the serum MDA level of rats that received lead increased significantly compared to sham group and berberine decreased MDA level in lead 500 group.

**Conclusion:** In general, the results of this study showed that exposure to lead for 2 months has no effect on the activity of antioxidant, but increases serum MDA. Increased MDA indicates the presence of oxidative stress. The study also found that berberine increased the antioxidants activity and decreased the MDA level.

**Keywords:** Lead, Berberine, Oxidative stress, Superoxide dismutase, Catalase, Glutathione.

Conflict of Interest: No

\*Corresponding author: F. Zare Mehrjerdi, Email: mehzarf@gmail.com

**Citation:** Pour-Ebrahimian M, Zare Mehrjerdi F, Yadegari M, Shahrokhi Raeini A, Esmaili Dehaj M. Evaluation of the effect of berberine on serum oxidative agents in chronic lead poisoning. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2021;16(3):22-27.