Archive of SID

بررسی اثر سافرانال بر روی میزان لیپید پراکسیداسیون به دنبال ایجاد آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن در کلیه رت

[1]دکتر حمید رضا صادق نیا،* [2] دکتر محمد طاهر بروشکی، [3]دکتر حسن مفیدپور

تاریخ دریافت : ۸۴/۲/۱۴
تاریخ پذیرش : ۸۴/۹/۳

چکیده

هدف

ایسکمی کلیوی علت اصلی نارسایی حاد کلیوی می باشد. تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن و متعاقب آن اکسیداسیون ماکرومولکول های سلولی همانند چربیهای غیر اشباع موجود در غشاهای سلولی، پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک از وقایع کلیدی در جریان فرآیند ایسکمی- رپرفیوژن و آسیب اکسیداتیو می‌باشند. نشان داده شده است که زعفران اکسیژن رسانی بافتی را افزایش می دهد و همچنین دارای اثرات جمع کنندگی رادیکال های آزاد بوده و می تواند استرس اکسیداتیو ناشی از ترکیبات ژنوتوکسیک را مهار نماید، بنابراین در این مطالعه سعی شد اثر سافرانال (ماده موثره موجود در کلاله زعفران) بر روی میزان لیپید پراکسیداسیون و تغییرات هیستوپاتولوژیک به دنبال آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن (IRI) در کلیه رت بررسی گردد.

مواد و روش کار

به منظور ایجاد آسیب ایسکمیک-رپرفیوژن، کلیه چپ در معرض ۶۰ دقیقه ایسکمی گرم و به دنبال آن ۹۰ دقیقه رپرفیوژن قرار گرفت. سافرانال با دوزهای ۰/۱ ml/kg، ۰/۲۵ ml/kg و ۰/۵ ml/kg به صورت داخل صفاقی و نرمال سالین (به عنوان کنترل منفی، ml/kg ۱۰ به صورت داخل صفاقی) بلافاصله قبل از القا ایسکمی به حیوانات تجویز شدند. در گروه نرمال سالین در مقایسه با گروه sham افزایش معنی داری در میزان لیپید پراکسیداسیون مشاهده گردید (۳۷۹/۲ nmol/g در مقابل ۱۱۹/۷ nmol/g، $p<$ ۰/۰۰۱). سافرانال سطح لیپید پراکسیدها را متعاقب آسیب ایسکمیک به صورت معنی داری کاهش داد (۱۱۰/۶ nmol/g در مقابل ۳۷۹/۲ nmol/g، $p<$ ۰/۰۰۱ با دوز ml/kg ۰/۵). یافته های هیستوپاتولوژیک نیز نشان داد که میزان آسیب ایجاد شده به دنبال فرایند ایسکمی- رپرفیوژن کلیوی در گروه سافرانال در مقایسه با گروه کنترل کمتر می باشد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان می دهد که سافرانال دارای اثرات محافظتی بر روی لیپید پراکسیداسیون در جریان فرآیند ایسکمیک- رپرفیوژن در کلیه رت می باشد.

کلمات کلیدی: لیپید پراکسیداسیون، آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن کلیوی، سافرانال، زعفران.

۱- دستیار تخصصی فارماکولوژی، گروه آموزشی فارماکولوژی، بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲- استادیار گروه آموزشی فارماکولوژی، بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
* نویسنده مسئول، تلفن: ۸۴۴۰۳۵۱-۰۵۱۱ ، نمابر: ۸۴۱۳۵۷۹ ، m-boroushaki@mums.ac.ir
۳- استادیار گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

ایسکمی کلیوی حادثه مهمی است که معمولا می‌تواند متعاقب پیوند کلیه، همی نفرکتومی، اصلاح آنوریسم‌های آئورت سوپرارنال و شوک هموراژیک رخ دهد (۱). آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن کلیوی همچنین علت اصلی نارسایی حاد کلیه را تشکیل می دهد (۲). واقعه پاتوفیزیولوژیک اساسی در جریان آسیب ایسکمیک، تخلیه ذخایر انرژی داخل سلولی است که منجر به یکسری از آسیب های مورفولوژیک، بیوشیمیایی و فیزیولوژیک می گردد. یکی از مکانیسم های بسیار مهم دخیل در ایجاد آسیب سلولی ناشی از فرایند ایسکمی- رپرفیوژن تولید گونه های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species: ROS) می‌باشد که می‌توانند موجب آسیب اکسیداتیو ماکرومولکولهای سلولی همانند لیپیدهای غشائی، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک گردند (۳، ۴). نشان داده شده است که گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می توانند موجب اختلال عملکرد کلیه، کاهش فیلتراسیون گلومرولی و اختلال در عملکرد غربالی گلومرول‌ها گردیده (۵،۶،۷) و آپوپتوزیس را نیز در سلول های کلیوی فعال نمایند (۸). توبولهای پروگزیمال، به ویژه ناحیه S3 محل اصلی آسیب سلولی ناشی از ایسکمی کلیه می باشند (۲). مرگ سلولی به دنبال آسیب ایسکمیک-رپرفیوژن کلیوی در ارتباط نزدیک با تولید رادیکال های آزاد و لیپید پراکسیداسیون ناشی از آن می باشد (۹،۱۰). از آنجایی که لیپید پراکسیداسیون مسیر اصلی آسیب بافتی ناشی از رادیکال های آزاد می باشد، به نظر می رسد که بلوک این مسیر (لیپید پراکسیداسیون) استراتژی مناسبی به منظور محافظت کلیه در برابر آسیب ناشی از ROS باشد (۱۱).

زعفران (Saffron) با نام علمی *Crocus sativus* در طب سنتی به عنوان آنتی اسپاسمودیک، eupeptic، مسکن لثه، ضد زکام، مسکن عصبی، ضد نفخ و بادشکن، معرق، خلط آور، محرک و شادی بخش، اشتها آور و مقوی با استفاده می گردد (۱۲). مطالعات فارماکولوژیک ثابت کرده است که عصاره زعفران دارای اثرات آنتی توموری، جمع‌کنندگی رادیکال‌های آزاد وکاهنده چربی خون بوده (۱۲، ۱۳، ۱۴) و بر روی قدرت حافظه و یادگیری هم موثر است (۱۵، ۱۶). عصاره زعفران دارای اثرات محافظت شیمیایی (chemopreventive) و محافظتی در برابر ترکیبات ژنوتوکسیک نیز می باشد و می تواند استرس اکسیداتیو القا شده به وسیله ترکیبات ژنوتوکسیک را مهار نماید (۱۷، ۱۸، ۱۹،۲۰).

مهمترین ترکیبات موجود در عصاره زعفران عبارتند از کروسین ها (crocins) با ساختار کارتنوئیدی (که استرهای گلیکوزیله کروستین (crocetin) می‌باشند)، پیکروکروسین (picrocrocin) و مشتقات آن با ساختار مونوترپنوئیدی و ترکیبات فلاوونوئیدی همانند کامفرول (kamferol). سافرانال (safranal) فرم دهیدراته آگلیکون پیکروکروسین بوده و عامل بودار زعفران می باشد (۲۱).

نشان داده شده است که زعفران اکسیژن رسانی بافتی را افزایش می‌دهد (۱۲) و همانگونه که ذکر گردید دارای اثرات جمع کنندگی رادیکال های آزاد بوده و می تواند استرس اکسیداتیو ناشی از ترکیبات ژنوتوکسیک را مهار نماید، بنابراین در این مطالعه سعی شد اثر سافرانال (ماده موثره موجود در کلاله زعفران) بر روی لیپید پراکسیداسیون القا شده به وسیله آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن در کلیه رت بررسی گردد.

مواد و روش کار

مواد شیمیایی: اسید فسفریک، پتاسیم کلرید، n-بوتانل و مالون دی آلدئید (MDA) از شرکت Merck و سافرانال از شرکت Fluka خریداری گردید.

حیوانات: در این مطالعه از رت های نر با نژاد Wistar و با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم که در اتاق حیوانات گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد پرورش یافته بودند، استفاده شد. حیوانات با دسترسی آزاد به آب و غذا، در درجه حرارت ۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد و در سیکل روشنایی:تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند.

القا آسیب ایسکمیک-رپرفیوژن کلیوی (IRI) **:** در این مطالعه حیوانات به صورت تصادفی به ۶ گروه ۸ تایی به صورت زیر تقسیم شدند: گروه اول، حیوانات گروه sham که به وسیله مخلوطی از کتامین و گزیلازین بیهوش شده و پس از ۱۵۰ دقیقه کلیه آنها خارج گردید. گروه دوم که متحمل ۶۰ دقیقه ایسکمی گرم شده و به آنها نرمال سالین ۰/۹٪ (۱۰ ml/kg)، قبل از القا ایسکمی، تجویز گردید. گروه سوم که متحمل ۶۰ دقیقه ایسکمی گرم و به دنبال آن ۹۰ دقیقه رپرفیوژن شدند و به آنها نرمال سالین ۰/۹٪ (۱۰ ml/kg)، قبل از القا ایسکمی، تجویز گردید. گروههای چهارم تا ششم که در معرض ۶۰ دقیقه ایسکمی گرم و به دنبال آن ۹۰ دقیقه رپرفیوژن قرار گرفته و به آنها سافرانال به ترتیب با دوزهای ۰/۱ml/kg، ۰/۲۵ ml/kg و ۰/۵ ml/kg، قبل از القاء ایسکمی، تجویز گردید. تمامی تزریقات به صورت داخل صفاقی انجام شد.

www.SID.ir

Archive of SID

پس از بیهوش کردن حیوانات به وسیله تزریق مخلوطی از کتامین (۶۰ mg/kg) و گزیلازین (۱۰ mg/kg)، حیوانات در معرض ۶۰ دقیقه ایسکمی گرم و به دنبال آن ۹۰ دقیقه رپرفیوژن قرار گرفتند. پس از اتمام دوره ایسکمی کلامپ عروقی برداشته شده و رپرفیوژن بافت به مدت ۹۰ دقیقه برقرار گردید و در پایان نیز کلیه چپ برداشته شده و به دو قسمت تقسیم گردید. یک قسمت جهت ارزیابی لیپید پراکسیداسیون و قسمت دیگر جهت بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک مورد استفاده قرار گرفت (۲۲).

سنجش ترکیبات واکنش دهنده با تیوباربیتوریک اسید (TBARS): جهت ارزیابی میزان لیپید پراکسیداسیون، سطح مالون دی آلدئید (MDA) بافتی به عنوان فراورده نهائی لیپید پراکسیداسیون اندازه گیری شد. MDA به عنوان یک ترکیب واکنش دهنده با تیوباربیتوریک اسید (TBARS) با TBA واکنش داده و کمپلکس قرمز رنگی تولید می کند که در طول موج ۵۳۲ nm دارای پیک جذبی است.

بافت کلیه بلافاصله پس از توزین با محلول کلرید پتاسیم ۱/۵٪ سرد هموژن گردید تا یک مخلوط هموژن ۱۰٪ به دست آید. ۰/۵ میلی‌لیتر از مخلوط هموژن حاصل به لوله سانتریفوژ ۱۰ میلی‌لیتری منتقل شده و سپس به آن ۳ میلی‌لیتر اسید فسفریک ۱٪ و یک میلی‌لیتر محلول تیوباربیتوریک اسید ۰/۶٪ (TBA) اضافه گردید. مخلوط حاصل به مدت ۴۵ دقیقه در حمام آب جوش قرار داده شد. بعد از خنک شدن، به مخلوط فوق ۴ میلی‌لیتر n-بوتانل اضافه و پس از vortex به مدت یک دقیقه، به کمک سانتریفوژ (با سرعت ۲۰۰۰۰ rpm به مدت ۲۰ دقیقه) فاز رنگی بوتانلی جداسازی شده و جذب آن در طول موج ۵۳۲ nm خوانده شد (۲۳). منحنی استاندارد نیز در محدوده غلظتی ۴۰ - ۰ µM با استفاده از مالون دی آلدئید تهیه گردید.

ارزیابی هیستوپاتولوژیک: پس از فیکس کردن بافت های کلیه در فرمالین ۱۰٪ و عبور این بافتها از محلولهای مختلف جهت آبگیری در دستگاه tissue processor و آماده کردن آنها جهت قالبگیری با پارافین، قطعات به ضخامت ۵ µm برش داده شده و با روش هماتوکسیلین- ائوزین رنگ آمیزی گردید.

آنالیز آماری: نتایج بیوشیمیایی به صورت میانگین ± میانگین خطای معیار (SEM) ذکر گردیده‌اند. برای آنالیز داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) و برای مقایسه بین گروهی از آزمون Tukey-Kramer استفاده گردید. مقادیر $p < ۰/۰۵$ به عنوان اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

افزایش معنی داری ($p< ۰/۰۰۱$) در میزان لیپید پراکسیداسیون به دنبال ایجاد آسیب ایسکمیک-رپرفیوژن مشاهده شد (که به صورت افزایش در TBARS نشان داده می شود). متوسط میزان MDA در گروههای ایسکمیک-رپرفیوژن و sham به ترتیب عبارتست از (nmol/g) ۱۹/۴ ± ۳۷۹/۲ و ۲۴/۲ ± ۱۱۹/۷. سافرانال به صورت معنی دار و غیر وابسته به دوز میزان لیپید پراکسیداسیون را متعاقب ایجاد ایسکمی کاهش داد. سطح TBARS با دوز های ۰/۱ ml/kg، ۰/۲۵ ml/kg و ۰/۵ ml/kg به ترتیب ۱۹۶/۱، ۱۶۵/۴ و ۱۱۰/۶ (nmol/g) بود (جدول ۱).

جدول۱: اثر سافرانال بر روی میزان لیپید پراکسیداسیون به دنبال آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن در کلیه رت.

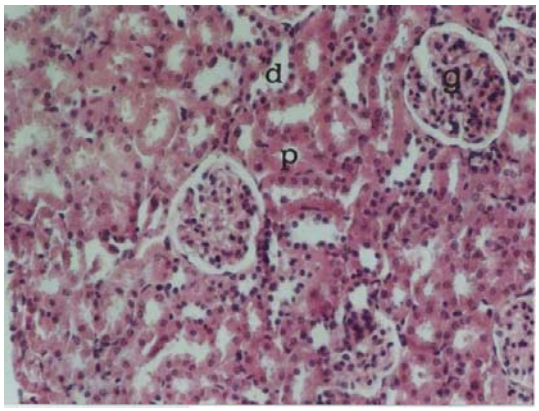
گروه	دوز	MDA (nmol/g)
Sham	-	۱۱۹/۶۷ ¯ ۹/۹۰***
ایسکمی	نرمال سالین (۱۰ ml/kg)	۱۸۹/۹۸ ¯ ۷/۸۶ ***
ایسکمی- رپرفیوژن	نرمال سالین (۱۰ ml/kg)	۳۷۹/۱۷ ¯ ۷/۹۴
سافرانال	۰/۱ ml/kg	۱۹۶/۰۸ ¯ ۱۷/۷۰***
سافرانال	۰/۲۵ ml/kg	۱۶۵/۴۰ ¯ ۱۹/۹۰***
سافرانال	۰/۵ ml/kg	۱۱۰/۵۹ ¯ ۱۰/۳۸ ***

نتایج به صورت میانگین ¯ میانگین خطای معیار (SEM) برای ۸ حیوان ذکر شده اند. *** $p< ۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه سوم (ایسکمی- رپرفیوژن)

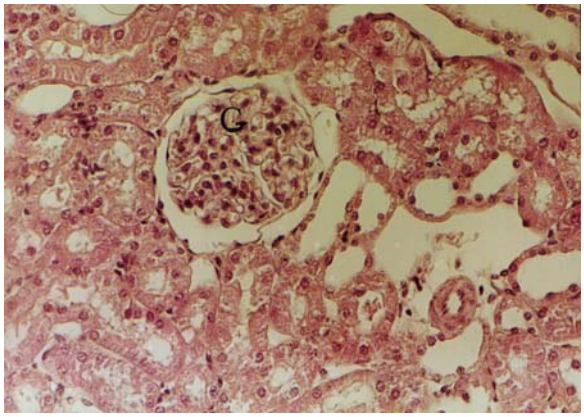
در مطالعات بافت شناسی نیز به دنبال آسیب ایسکمیک-رپرفیوژن انفیلتراسیون متوسط سلولهای آماسی لنفوپلاسموسیت در ناحیه کوریون و زیر مخاط لگنچه همراه با پرخونی متوسط در کاپیلرهای گلومرولی و هیپرسلولاریتی مزانشیال و خونریزی در ناحیه بینابینی (interstitial) مشاهده گردید (تصویر ۲). تجویز سافرانال (۰/۵ ml/kg) ۳۰ دقیقه قبل از القا ایسکمی توانست به خوبی از بروز این تغییرات جلوگیری نماید (تصویر۳). همچنین به دنبال درمان با سافرانال در بعضی از نمونه ها ترشحات اسیدوفیل در ناحیه بینابینی مشاهده گردید.

www.SID.ir

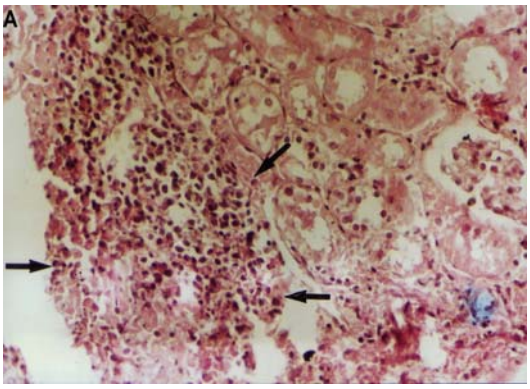
Archive of SID



تصویر ۱: نمایی از کلیه سالم در گروه sham، با رنگ آمیزی هماتوکسیلن – ائوزین (g : گلومرول، p : توبول پروکسیمال، d : توبول دیستال) (×۲۰۰)



تصویر ۳: نمایی از کلیه در گروه درمان شده با سافرانال ml/kg ۰/۵، در مقایسه با گروه ایسکمی – رپرفوزیون کلیه ها نمایی بهتر نشان می دهند و آسیبی در آن مشاهده نمی شود.
(G : گلومرول، (×۲۰۰)



تصویر ۲: نمایی از آسیب وارده به کلیه به دنبال فرآیند ایسکمی– رپرفیوژن.
A: انفیلتراسیون سلولهای آماسی لنفوپلاسموسیت در ناحیه کوریون و زیر مخاط لگنچه (فلش ها، × ۲۰۰).
B: پرخونی متوسط در کاپیلرهای گلومرولی و هیپرسلولاریتی مزانشیال (٤۰۰ ×) .

بحث و نتیجه‌گیری

گونه های فعال اکسیژن (ROS) در پاتوژنز آسیب ایسکمیک–رپرفیوژن دارای نقش اساسی هستند. این رادیکالهای آزاد موجب آسیب اکسیداتیو ماکرومولکول های سلولی همانند اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها و پراکسیداسیون چربیهای غیر اشباع موجود در غشاهای سلولی می شوند که واکنش زنجیره ای اخیر منجر به تولید رادیکالهای پراکسیل و لیپوپراکسیدها (LPO) می گردد. در نهایت این فرآیند موجب اختلال در عملکرد میتوکندری، متابولیسم انرژی، نفوذ پذیری انتخابی غشا و هموستاز کلسیم می گردد که با مرگ سلولی همراه است (۲۴). نشان داده شده است که گونه های فعال اکسیژن (ROS) می توانند موجب آسیب سلول های اندوتلیال، سلولهای مزانشیمال گلومرولی و سلول های اپیتلیال توبول‌های کلیوی شده (۲۶،۲۵) و آپوپتوز را در این سلول ها القا نمایند (۸). سلول های کلیوی دارای سیستم های آنتی اکسیدانتی متعددی (آنزیماتیک و غیر آنزیماتیک) همانند سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون، کوآنزیم Q ، کارتنوئیدها و توکوفرول ها می باشند که رادیکال های آزاد را مهار کرده و لذا آسیب اکسیداتیو را کاهش می دهند (۱، ۲۷). علاوه بر این، مطالعات نشان می دهد که ترکیبات آنتی اکسیدانت و جمع کننده رادیکال های آزاد بر روی آسیب ناشی از فرآیند ایسکمی– رپرفیوژن دارای اثرات محافظتی هستند (۱۱، ۲۲).

www.SID.ir

Archive of SID

مقادیر بالای اسید های چرب غیر اشباع موجود در غشا های سلولی موجب می گردد که این اجزاء دارای حساسیت ویژه نسبت به آسیب اکسیداتیو و لیپید پراکسیداسیون ناشی از آن باشند. اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع منجر به هیدروفیلیک شدن آنها، از بین رفتن تمامیت و ساختار غشا و به دنبال آن افزایش سیالیت و نفوذپذیری غشا می گردد. لیپید پراکسیداسیون همچنین منجر به اختلال در عملکرد آنزیم ها و رسپتور های متصل به غشا می گردد (۲۸). در این مطالعه ما اثر سافرانال را بر روی میزان لیپید پراکسیداسیون ناشی از آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن کلیه، که با اندازه گیری سطح MDA بافتی (متابولیت پایدار تولید شده در جریان فرآیند لیپید پراکسیداسیون ناشی از رادیکال های آزاد) مشخص می گردد، بررسی نمودیم. سطح MDA بافتی به دنبال آسیب ایسکمیک کلیه به صورت معنی داری افزایش یافت ($p< ۰/۰۱$). به علاوه در گروهی که متحمل رپرفیوژن نیز شدند این افزایش واضحتر بود ($p< ۰/۰۰۱$ ، جدول۱). سافرانال توانست به صورت غیر وابسته به دوز، از افزایش سطح MDA متعاقب آسیب ایسکمیک جلوگیری نماید ($p< ۰/۰۰۱$). علاوه بر این یافته های هیستوپاتولوژیک نیز نشان می دهد که میزان آسیب ایجاد شده به دنبال فرایند ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی در گروه سافرانال در مقایسه با گروه کنترل کمتر می باشد.

زعفران دارای اثرات محافظت شیمیایی (chemopreventive) می باشد و عصاره آن می تواند رشد سلولهای توموری را هم به صورت درون تن (in vivo) و هم به صورت برون تن (in vitro) مهار نماید (۱۷، ۱۸، ۲۹، ۳۰). Escribana و همکاران نشان دادند که عصاره الکلی زعفران، کروسین، پیکروسین و سافرانال قادر هستند که رشد سلولهای توموری انسانی(Hella cells) را در برون تن مهار نمایند (۱۴). Abdullaev و Frenkel همچنین نشان دادند که زعفران می‌تواند سنتز داخل سلولی اسید نوکلئیک و پروتئین را تحت تاثیر قرار دهد (۳۱، ۳۲). مطالعه دیگری که به وسیله El Daly صورت گرفت، نشان داد عصاره زعفران بر روی سمیت ناشی از سیس پلاتین در کلیه و کبد رت دارای اثرات محافظتی می باشد (۳۳). همینطور نشان داده شده است که عصاره زعفران دارای خواص جمع کنندگی رادیکال های آزاد بوده (۱۲) و می‌تواند ژنوتوکسیسیته و همچنین استرس اکسیداتیو ناشی از ترکیبات ژنوتوکسیک را مهار نماید (۱۹، ۲۰). Premkumar و همکاران نشان دادند که درمان خوراکی با عصاره زعفران (۴۰ mg/kg و ۸۰ mg/kg) برای ۵ روز متوالی می تواند استرس اکسیداتیو ناشی از ترکیبات ژنو توکسیک را در کبد موش مهار نماید (۲۰). در این مطالعه، افزایشی در فعالیت آنزیم های گلوتاتیون S- ترانسفراز (GST)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)، کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و همچنین سطح گلوتاتیون مشاهده گردید. در میان ترکیبات موجود در کلاله زعفران، کروسین و مشتقات کروستین دارای فراوانی بیشتر بوده و اثرات آنتی اکسیدانت و ضد تومور آنها اثبات شده است (۱۲، ۱۷، ۱۸). این کارتنوئید ها دارای اثرات جمع کنندگی رادیکال های آزاد، به ویژه آنیون سوپراکسید بوده و در نتیجه می توانند سلول ها را در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از این رادیکال ها محافظت نمایند (۳۴). کروسین ها قادر هستند آسیب کبدی ناشی از آفلاتوکسین B_1 و دی متیل نیتروزآمین را در رت کاهش دهند (۳۵). نشان داده شده است که کروستین، مشتق دگیکوزیله کروسین، دارای اثرات محافظتی بر روی هپاتوتوکسیسیته ناشی آفلاتوکسین B_1 بوده و می تواند هپاتوسیت ها را در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت نماید (۳۶، ۳۷، ۳۸). گزارشات متعددی نیز در مورد فعالیت آنتی توموری و محافظت شیمیایی (cancer chemopreventive) در مورد کروسین و مشتقات آن وجود دارد (۱۴، ۳۹-۴۲).

گزارشاتی مبنی بر فعالیت آنتی اکسیدانتی بعضی از مونوترپنوئیدها وجود دارد (۴۳). همچنین مونوترپنوئیدهایی همانند α-pinene دارای اثرات ضد التهابی (از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز) نیز می باشند (۴۴). مطالعات مقدماتی نیز نشان داده است که سافرانال در محیط in vitro دارای اثرات آنتی اکسیدانتی می باشد (حسین زاده و همکاران، مطالعه منتشر نشده). این احتمال وجود دارد که حداقل بخشی از اثرات محافظتی سافرانال بر روی ایسکمی، ناشی از مکانیسم‌های فوق باشد، هر چند که نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد. به طور خلاصه نتایج این مطالعه نشان داد که سافرانال دارای اثرات محافظتی بر روی فرآیند لیپید پراکسیداسیون ناشی از آسیب ایسکمیک- رپرفیوژن در کلیه رت می باشد.

تشکر و قدردانی

هزینه مالی این طرح توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تامین شده است که به این وسیله تشکر می شود.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Defraigne J. O., Pincemail J., Detry O., Franssen C., Meurisse M., Limet R., 1995, Variations of glutathione and vitamin E concentrations after hypothermic storage in Euro–Collins solution and reperfusion of the rabbit kidney, Transplant. Proc., 27: 2783–2785.
2. Montagna G., Hofer C. G., Torres A. M., 1998, Impairment of cellular redox status and membrane protein activities in kidneys from rats with ischemic acute renal failure, Biochimica et Biophysica Acta, 1407: 99-108.
3. Bulkley G. B., 1994, Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendotelial function, Lancet, 344: 934-935.
4. Abdollahi M., Ranjbar R., Shadnia S., Nikfar S., Rezaie A., 2004, Pesticides and oxidative stress: a review, Med. Sci. Monit., 10: 141-147.
5. Yoshioka T., Ichikawa I., 1989, Glomerular dysfunction induced by polymorphonuclear leukocyte-derived reactive species, Am. J. Physiol., 257: 53–59.
6. Bird J. E., Milhoan K., Wilson C. B., Young S. G., Mundy C. A., Parthasarathy S., Blantz R. C., 1987, Ischemic acute renal failure and antioxidant therapy in the rat: The relation between glomerular and tubular dysfunction, J. Clin. Invest., 81: 1630–1638.
7. Paller M. S., 1988, Renal work, glutathione and susceptibility to free radical-mediated post-ischemic injury, Kidney Int., 33: 843–849.
8. Burns A. T., Davies D. R., McLaren A. J., Cerundolo L., Morris P. J., Fuggle S. V., 1998, Apoptosis in ischemia/reperfusion injury of human renal allografts, Transplantation, 66: 872–876.
9. Paller M. S., Hoidal J., Ferris T. F., 1984, Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat, J. Clin. Invest., 74: 1156–1164.
10. Green C. J., Fuller B. J., Gower J., The role of free radicals and lipid peroxidation in renal ischemia, In: Free Radicals, Oxidant Stress and Drug Action, Richelieu, London, 1987, 65–96.
11. Seth P., Kumari R., Madhavan S., Singh A. K., Mani H., Banaudha K. K., Sharma S. C., Kulshreshtha D. K., Maheshwari R. K., 2000, Prevention of renal ischemia–reperfusion-induced injury in rats by picroliv, Biochemical Pharmacology, 59: 1315–1322.
12. Rios J. I., Recio M. C., Ginger R. M., Manz S., 1996, An update review of saffron and its active constituents, Phytother. Res., 10: 189-193.
13. Abdullaev J., Caballero-Ortega H., Riveron-Nigrete L., Pereda-miranda R., Rivera-Luna R., Manuel Hernandez J., Perez-Lopez I., Espinosa-Aguirre J. J., 2002, In vitro evaluation of chemopreventive potential of saffron, Rev. Inves. Clin., 54: 430-436.
14. Escribano J., Alonso G. L., Coca-Prados M., Fernandez J. A., 1996, Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro, Cancer Lett., 100(1-2), 23-30.
15. Zhang Y. X., Sugiura M., Saito H., Shoyama Y., 1994, Acute effects of *Crocus sativus* L. on passive avoidance performance in mice, Biol. Pharmacol. Bull., 17, 217-221.
16. Abe K., Sugiura M., Ymaguchi S., Shoyama Y., Saito H., 1999, Saffron extract prevents acetaldehyde-induced inhibition of long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vivo, Brain Research, 851, 287-289.
17. Nair S. C., Kurumboor S. K., Hasegawa J. H., 1995, Saffron chemoprevention in biology and medicine: a review, Cancer Biother., 10, 257-264.
18. Abdullaev F. J., 1993, Biological effects of saffron, Biofactors, 4, 83-86.
19. Premkumar K., Abraham S. K., Santhiya S. T., Gopinath P. M., Ramesh A., 2001, Inhibition of genotoxicity by saffron (*Crocus sativus* L.) in mice, Drug Chem. Toxicol., 24: 421-428.
20. Premkumar K., Abraham S. K., Santhiya S. T., Ramesh A., 2003, Protective effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on genotoxins-induced oxidative stress in swiss albino mice, Phytother. Res., 17: 614-617.
21. Tarantilis P. A., Tsoupras G., Polissiou M., 1995, Determination of saffron (*Crocus sativus* L.) components in crude plant extract using high-performance liquid chromatography-UV-visible photodiode-array detection-mass spectrometry, J. Chromatog. A., 699: 107-118.
22. Unal D., Yeni E., Erel O., Bitiren M., Vural H., 2002, Antioxidative effects of exogenous nitric oxide versus antioxidant vitamins on renal ischemia reperfusion injury, Urol. Res., 30: 190 -194.
23. Uchiama M., Miahara M., 1978, Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test, Anal. Biochem., 86: 279-286.
24. Rhodena E., Teloken C., Lucas M., Rhoden C., Mauri M., Zettler C., Bello-Kleind A., Barros E., 2002, Protective effect of allopurinol in the renal ischemia–reperfusion in uninephrectomized rats, General Pharmacology, 35: 189-193.
25. Greene E., Paller M. S., 1992, Xanthine oxidase produces O^{2-} in post hypoxic injury of renal epithelial cells, Am. J. Physiol., 263: 251–255.
26. Zager R. A., Gmur D. J., 1989, Effects of Xanthine oxidase inhibition on ischemic acute renal failure, Acta J. Physiol., 257: 953–958.
27. Bonventre J. V., 1993, Mechanisms of ischemic acute renal failure, Kidney Int., 43, 1160– 1178.
28. Love S., 1999, Oxidative stress in brain ischemia, Brain Pathol., 9: 119-131.

www.SID.ir

Archive of SID

29. Abdullaev F. J., Frenkel G. D., 1992, Effects of saffron on cell colony formation and cellular nucleic acid and protein synthesis, Biofactors, 3: 201-204.
30. Solami M. J., Nair S. C., Panikar K. R., 1992, Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice, Nutr. Cancer, 16: 67-72.
31. Abdullaev F. I., Frenkel G. D., 1992, The effect of saffron on intracellular DNA, RNA and protein synthesis in malignant and non-malignant human cells, Biofactors, 4: 43-45.
32. Abdullaev F. I., Frenkel G. D., 1992, Effect of saffron on cell colony formation and cellular nucleic acid and protein synthesis, Biofactors, 3: 201-204.
33. El Daly E. S., 1998, Protective effect of cysteine and vitamin E, *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in rats, J. Pharm. Belg., 53: 87-95.
34. Bors W., Saran M., Michel C., 1982, Radical intermediates involved in the bleaching of the carotenoid crocin, Hydroxyl radicals, superoxide anions and hydrated electrons, Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med., 41: 493-501.
35. Lin J. K., Wang C. J., 1986, Protection of crocin dyes on the acute hepatic damage induced by aflatoxin B_1 and dimethylnitrosamine in rats, Carcinogenesis, 7: 595-599.
36. Wang C. J., Shiow S. J., Lin J. K., 1991, Effects of crocetin on the heptotoxicity and hepatic DNA binding of aflatoxin B_1 in rats, Carcinogenesis, 12: 459-462.
37. Wang C. J., Hsu J. D., Lin J. K., 1991, Suppresion of aflatoxin B1-induced hepatotoxicity lesions by crocetin. Carcinogenesis, 12: 1807-1810.
38. Tseng T. H., Chu C. Y., Huang J. M., Shiow S. J., Wang C. J., 1995, Crocetin protects against oxidative damage in rat primary hepatocytes, Cancer Lett., 97: 61-67.
39. Garcia-Olmo D. C., Riese H. H., Escribano J., Ontanon J., Fernandez J. A., Atienzar M., Garcia-Olmo D., 1999, Effects of long term treatment of colon adenocarcinoma with crocin, a caretinoid from saffron (*Crocus sativus*): an experimental study in the rat, Nutr. Cancer., 35: 120-126.
40. Tarantilis P. A., Morjani H., Polissou M., Manafait M., 1994, Inhibition of growth and induction of differentiation of promyelocytic leukemia (HL-60) by carotinoids from *Crocus sativus* L, Anti Cancer Res., 14: 1913-1918.
41. Konoshima T., Takasaki M., Tokuda H., Morimoto S., Tanaka H., Kawata E., Xuan L. J., Saito H., Sugiura M., Molnar J., Shoyama Y., 1998, Crocin and crocetin derivatives inhibit skin tumor promotion in mice, Phytother. Res., 12: 400-404.
42. Wang C. J., Lee M. J., Chang M. C., Lin J. K., 1995, Inhibition of tumor promotion in benzo(a)pyrene-initaited CD-1 mouse skin by crocetin, Carcinogenesis, 16: 501-506.
43. Perry N. S. L., Bollen C., Perry E. K., Ballard C., 2003, Salvia for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial, Pharmacol. Biochem. Behav., 75: 651-659.
44. Soszynski M., Bartosz G., 1997, Decrease in accessible thiols as an index of oxidative damage to membrane proteins, Free Rad. Biol. Med., 23: 463–469.

www.SID.ir