

تأثیر کوئرستین بر روی عملکردهای فیزیولوژیک نوتروفیل‌های خون محیطی موش صحرایی در شرایط آزمایشگاهی

اعظم نوتاج^۱، شیوا خضری^{۱*}، سید میثم ابطحی فروشانی^۲

^۱گروه زیست شناسی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران، ^۲گروه میکروبیولوژی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۸/۱۶

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۵/۲

چکیده

زمینه و هدف: سال‌هاست که در طب سنتی از گیاهان دارویی حاوی ترکیب‌های فلاونوئیدی در درمان انواع بیماری‌ها استفاده می‌کنند. کوئرستین یکی از مهم‌ترین ترکیب‌های خانواده فلاونوئیدها بوده و دارای بیش‌ترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالایی است. هدف از مطالعه حاضر بررسی قابلیت‌های فیزیولوژیکی نوتروفیل‌های خون محیطی رت به دنبال تیمار با کوئرستین بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، پس از جداسازی نوتروفیل‌های خون محیطی رت، اقدام به تیمار نوتروفیل‌ها با غلظت‌های مختلف کوئرستین (۰، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) شد. سپس فعالیت متابولیک و قابلیت‌های فاگوسیتوز، میکروب‌کشی و قابلیت انفجار تنفسی سلول‌های نوتروفیل سنجیده شد. جهت مقایسه داده‌ها از آزمون آنالیز کروسیکال والیس استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج این تحقیق نشان داد که تیمار سلول‌های نوتروفیل با کوئرستین در غلظت حداقل ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر موجب کاهش معنی‌دار قابلیت انفجار تنفسی نوتروفیل‌ها شده است. نوتروفیل‌های تیمار شده با کوئرستین در غلظت حداقل ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به صورت غیر وابسته به دوز و به طور معنی‌داری افزایش در میزان فاگوسیتوز را نشان دادند. در غلظت ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر مقدار سطح فاگوسیتوز نسبت به گروه بدون تیمار افزایش یافت، هرچند که تغییر یاد شده معنی‌دار نیست. به همین نحو نیز میزان کشتار و قابلیت زیستایی نوتروفیل‌ها در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد از غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به بعد کاهش معنی‌داری نشان داد.

نتیجه‌گیری: کوئرستین می‌تواند به عنوان یک ترکیب طبیعی تعدیل‌کننده پاسخ‌های ایمنی ذاتی مد نظر قرار گیرد. این اثر ممکن است به دلیل مهار عملکرد التهابی نوتروفیل‌ها باشد.

واژه‌های کلیدی: کوئرستین، نوتروفیل، موش صحرایی

*نویسنده مسئول: شیوا خضری، ارومیه، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

Email: sh.khezri@urmia.ac.ir

مقدمه

یافته‌های علمی حاکی از آن است که برخی از گیاهان حاوی انواع مختلفی از مواد مغذی و غیر مغذی هستند که به آنها ترکیب‌های فیتوشیمیایی می‌گویند. این ترکیب‌ها از نظر بیوزیستی فعالیت‌های متنوعی دارند که به واسطه آنها اثرات مفیدی بر سلامتی انسان دارند و از ابتلا به برخی بیماری‌های مزمن نظیر؛ انواع سرطان، بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت جلوگیری می‌کنند (۱). در عین حال امروزه گرایش به طب سنتی و استفاده از داروهای گیاهی در طی سال‌های اخیر به علت بروز اثرات زیان بار داروهای شیمیایی بر سلامتی انسان و نارسایی‌های متعدد طب نوین در درمان برخی بیماری‌ها رو به افزایش بوده است (۲). گیاهان دارویی در طول تاریخ همواره قرابت خاصی با انسان داشته به طوری که ایرانیان از دیر باز و حتی پیش از دیگران در زمینه شناخت گیاهان دارویی و کاربرد درمانی آنها از دانش پیشرفته‌ای برخوردار بوده‌اند (۳). کاربرد گیاهان دارویی از دیرباز در بین مردم رایج بوده است و در زمان‌های مختلف میزان مصرف گیاهان دارویی با توجه به مقتضیات زمانی، دست خوش تغییرات زیادی گردیده است (۴). در این زمینه تخمین زده شده که بیش از ۲۹۰۰۰ مورد داروی گیاهی، ویتامین و یا مکمل غذایی موجود است و هر ماه بیش از ۱۰۰۰ مورد به این تعداد افزوده می‌شود (۵).

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی میوه‌ها و گیاهان می‌باشند. شواهد اپیدمیولوژیکی کاهش ریسک بیماری‌های قلبی، عروقی و مغزی را با خوردن سبزیجات و میوه‌جات فراوان (فلاونوئیدها)، تأیید کرده است. بیش از ۴۰۰۰ فلاونوئید در منابع گیاهی شناسایی شده‌اند که از جمله مهم‌ترین گروه‌های فنلی موجود در طبیعت می‌باشند. اسید فنولیک با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود سبب مهار تجمع پلاکتی، ممانعت از اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های کم چگال و حفاظت مویرگ‌ها می‌شود، فلاونوئیدها از راه مهار یا القا سیستم‌های آنزیمی در مسیرهای مهم تقسیم و تکثیر سلولی، سم‌زدایی و پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارند (۶). این ترکیب‌ها به دلیل دارا بودن فعالیت‌های ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد حساسیت، به عنوان محافظت کننده کبد، ضد باکتری، ضد ویروس، ضد قارچ، ضد اسپاسم و ضد سرطان شناخته شده‌اند. فلاونوئیدها از جمله مهم‌ترین ترکیب‌های آنتی‌اکسیدانی موجود در اغلب گیاهان از جمله گیاهان دارویی هستند (۷).

کوئرستین با فرمول شیمیایی $C_{15}H_{10}O_7$ از دسته فلاونوئیدهای فاقد کربوهیدرات است (۸) که فراوان ترین فلاونوئید موجود در سبزیجات و میوه‌جات به شمار می‌رود (۹) و بیشترین مطالعه جهت تعیین اثرات بیولوژیکی فلاونوئیدها را به خود اختصاص داده است (۱۰). این فلاونوئید در اکثر مواد غذایی روزانه، مانند سیب، پیاز، چای، چای سبز، کلم، و دانه‌های

خشکبار و هم‌چنین در گیاهان دارویی مانند ژینکو بیلوبا، گل راعی، آقطی و بسیاری دیگر وجود دارد (۱۱). کوئرسستین بیش‌ترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی را در میان سایر فلاونوئیدها دارد. حتی در مقایسه با ویتامین ث نیز حدود شش برابر قوی‌تر است (۱۲). اثر بخشی کوئرسستین در کنترل و درمان فشار خون بالا، ایسکمی قلب، نارسایی احتقانی قلب، افزایش چربی خون، آترواسکلروز، اختلالات انعقادی خون، نوروپاتی دیابتی، نکروز و ضایعات بافت‌های مختلف در اثر ایسکمی مورد تأیید قرار گرفته است (۱۴ و ۱۳). هم‌چنین اثر ضدالتهاب کوئرسستین بر روی مهار مراحل مختلف چرخه آراشیدونیک از طریق آنزیم‌های لپوکسیژناز و سیکلواکسیژناز شناخته شده است (۱۵).

سیستم ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی علیه عوامل عفونی است. نوتروفیل‌ها به عنوان یکی از اجزاء این سیستم، اولین عامل جهت مقابله با عوامل باکتریایی و قارچی قبل از سیستم ایمنی هومورال و سلولی هستند. نوتروفیل‌ها ۷۰-۵۰ درصد خون محیطی را تشکیل داده و نقش اصلی را در حذف عوامل بیماری‌زا القایی التهاب حاد بازی می‌کنند. این سلول‌ها سطح بالایی از پروتئازها، رادیکال‌های آزاد اکسیژن و تله‌های خارج سلولی را تولید کرده و دارای نقش مهمی در دفاع و آسیب به سلول‌های میزبان در حین فرآیندها هستند (۱۷ و ۱۶). سلول‌های نوتروفیل پس از بلوغ مغز استخوان را ترک کرده و وارد جریان خون می‌شوند. تا کنون تصور می‌شد که

نوتروفیل‌های موجود در جریان خون دارای نیمه عمر کوتاهی بوده (۸-۴ ساعت) و بعد از انجام وظایف ضد میکروبی خود با فرآیند مرگ برنامه‌ریزی شده حذف می‌شوند (۱۸). با این حال این دیدگاه که نوتروفیل‌ها عمر کوتاه مدت نداشته و فعالیت‌های دیگری نیز انجام می‌دهند، در حال ظهور است. به تازگی مدارکی از یک زیر گروه نوتروفیل با نیمه عمر ۵/۴ روز شناخته شده است. با توجه به تحقیق‌های اخیر بار دیگر نوتروفیل‌ها به عنوان یکی از مهمترین سلول‌های ایمنی در کانون توجه مجدد قرار گرفته‌اند (۱۹).

همان‌طور که ذکر شد، به اثرات ضدالتهاب کوئرسستین در منابع علمی اشاره شده است، با این حال تاکنون اطلاعات قابل توجهی در مورد تأثیر کوئرسستین بر روی نوتروفیل‌ها به عنوان یکی از بازیگران اصلی التهاب در دسترس نمی‌باشد. با توجه به مطالب فوق و نظر به گسترش روز افزون استفاده از مواد بیولوژیک با منشأ گیاهی در درمان بیماری‌ها هدف از پژوهش حاضر ارزیابی اثرات کوئرسستین بر قابلیت‌های سلول‌های نوتروفیل بود.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی کلیه موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق قوانین مصوب کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی و مطابق معاهده هلسینکی رعایت شد. جامعه مورد مطالعه شامل ۲۰ سر موش صحرایی نر ویستار بود و از حیوان‌خانه

مخلوط گردید. فالكون به مدت ۵ دقیقه در ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. مایع رویی تخلیه و سلول‌های باقیمانده با ۱ میلی‌لیتر دکستروز ۵ درصد (Sigma-USA) به خوبی همگن شد. تعداد و زنده مانی نوتروفیل‌ها با استفاده از رنگ تریپان‌بلو تعیین شد. در هر جداسازی تعداد 5×10^6 (سلول در هر میلی‌لیتر) جدا شد (۲۰).

برای تیمار سلول‌های نوتروفیل با کوئرستین؛ سلول‌های نوتروفیل به مدت دو ساعت با غلظت‌های مختلف از کوئرستین (۰، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) مجاور شدند.

برای ارزیابی فعالیت متابولیک (زیستایی) سلول‌های نوتروفیل از تست MTT استفاده شد. به طور خلاصه ۲۰ میکرولیتر از محلول MTT (۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به چاهک‌های حاوی نوتروفیل اضافه کرده و به مدت ۴ ساعت تحت شرایط ۳۷ درجه با ۵ درصد CO_2 و رطوبت ۸۰ درصد انکوبه شد. سپس ۲۰۰ میکرولیتر DMSO به منظور حل کریستال‌های فورمازون به چاهک‌ها افزوده و در طول موج ۴۹۰ نانومتر توسط دستگاه الایزا نگار قرائت گردید.

سنجش عملکردهای فاگوسیتوز و میکروبوکشی نوتروفیل‌ها، در گروه‌های زیر اعمال شد.

گروه‌های تیمار شامل سوسپانسیون‌های نوتروفیل مجاور شده با غلظت‌های مختلف کوئرستین (۰، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) با تراکم 5×10^6 (سلول در هر میلی‌لیتر) در بافر هنکس

دانشکده علوم دانشگاه ارومیه تهیه گردید. تمامی مراحل این تحقیق در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه ارومیه مورد تأیید قرار گرفت. بعد از جداسازی نوتروفیل‌ها از خون محیطی هر رت و تیمار آنها، کلیه آزمایش‌ها ذکر شده در زیر هر نمونه حداقل پنج بار تکرار گردید.

نوتروفیل‌ها با استفاده از داروی مگومین (دارو پخش - تهران) جداسازی شد. به این ترتیب که مقدار ۵ میلی‌لیتر خون هپارینه (۱۰ میکرولیتر در میلی‌لیتر) استحصال شده از قلب رت‌ها به نسبت ۱:۱ با سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد رقیق شد. مگومین به نسبت ۳:۱ (۳ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی و ۱ میلی‌لیتر مگومین) در ۵ فالكون ۲۵ میلی‌لیتر مجزا مخلوط و به طور کامل ورتکس شد. سپس، ۲ میلی‌لیتر خون رقیق شده به وسیله سمپلر ۱۰۰۰ میکرولیتر به آرامی به هر یک از فالكون‌های حاوی مگومین رقیق شده اضافه، فالكون‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. مایع رویی فالكون‌ها تخلیه و پلیت سلولی باقیمانده (حاوی گلبول‌های قرمز و نوتروفیل) با ۴۰۰ میکرولیتر سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد همگن شد و محتویات چهار فالكون در یک فالكون ۵۰ میلی‌لیتر ریخته شد. ۵۰۰ میکرولیتر سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد به فالكون اضافه و چند بار عمل پیپتینگ انجام شد. سپس جهت لیزگلبول‌های قرمز ۲۰ میلی‌لیتر آب مقطر استریل به مدت ۳۰-۴۰ ثانیه به فالكون اضافه و بلافاصله سرم فیزیولوژی ۲/۵۵ درصد داخل فالكون ریخته و

میزان جذب نوری (OD) در طول موج ۴۹۰ نانومتر قرائت شد.

درصد باکتری کشی از این رابطه محاسبه شد:

$$\%KILLING = 100 - \frac{100 \times ODT90}{ODT0}$$

به منظور تعیین درصد فاگوسیتوز؛ نوتروفیل موجود در لوله‌های تست زمان صفر (T_0) به وسیله به مدت ۵ دقیقه لیز شد.

به منظور جداسازی باکتری‌های خارج سلولی (EC) فاگوسیت نشده، سلول‌ها در ۳۰۰ گرم در ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند.

۱۰۰ میکرولیتر از مایع رویی نمونه‌ها به چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه اضافه شد.

۲۰ میکرولیتر از محلول MTT (۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) به چاهک‌ها اضافه شد.

بعد از ۲۰ دقیقه انکوباسیون و احیاء ماده MTT به وسیله سلول‌های مخمر زنده و در حال تکثیر، کریستال‌های فورمازون تشکیل شدند.

۱۵۰ میکرولیتر DMSO به منظور حل کریستال‌های فورمازون افزوده شد.

نتیجه در طول موج ۴۹۰ نانومتر قرائت و تعداد آنها به شیوه MTT مشخص شد.

درصد فاگوسیتوز از رابطه زیر حساب شد:

$$\%PHAGOCYTOSIS = ODT0 - 100 \times \frac{EC/BE}{ODT0}$$

$$Bg(\text{bacterial growth}) = \frac{ODC90}{ODCO}$$

در تست احیای NBT توانایی و ظرفیت

نوتروفیل‌ها در تولید رادیکال‌های آزاد به ویژه آنیون سوپراکسید به وسیله NADPH اکسیداز مشخص

با ۱۰۰ میکرولیتر سرم رت بود، گروه شاهد شامل نیم میلی‌لیتر بافر هنکس با ۱۰۰ میکرولیتر سرم رت بدون نوتروفیل می‌باشد، گروه‌های تیمار و کنترل به مدت ۵ دقیقه انکوبه شدند.

یک دهم میلی‌لیتر مخمر ساکارومایسس سروسیه به گروه‌های تست و کنترل اضافه شده و نسبت نوتروفیل به مخمر در گروه‌های تست به صورت یک به ده در نظر گرفته شد.

در زمان صفر از لوله‌های تست (T_0) و کنترل (C_0) به میزان ۱۰ میکرولیتر نمونه‌برداری انجام گرفت.

بعد از ۹۰ دقیقه انکوباسیون در انکوباتور شیکر دار، از لوله‌های تست (T_{90}) و کنترل (C_{90}) به میزان ۱۰ میکرولیتر نمونه‌برداری انجام گرفت.

نوتروفیل‌های موجود در نمونه‌های برداشته شده از گروه‌های تست (زمان‌های صفر و ۹۰ دقیقه) به مدت ۱۰ دقیقه به وسیله آب مقطر استریل و در دمای اتاق لیز شدند.

۱۰۰ میکرولیتر از نمونه‌ها به چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه ریخته شده و به مدت چهار ساعت انکوبه شدند.

۲۰ میکرولیتر از محلول MTT (۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) به چاهک‌ها اضافه شد.

بعد از ۲۰ دقیقه انکوباسیون، ۱۵۰ میکرولیتر DMSO به منظور حل کریستال‌های فورمازون افزوده شد.

یافته‌ها

تیمار سلول‌های نوتروفیل با کوئرستین در غلظت حداقل ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر موجب کاهش معنی‌دار قابلیت انفجار تنفسی نوتروفیل‌ها شده است (نمودار ۱). البته افزایش دوز از ۱۰ به ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر موجب کاهش بیشتر در میزان انفجار تنفسی نوتروفیل‌ها نشد.

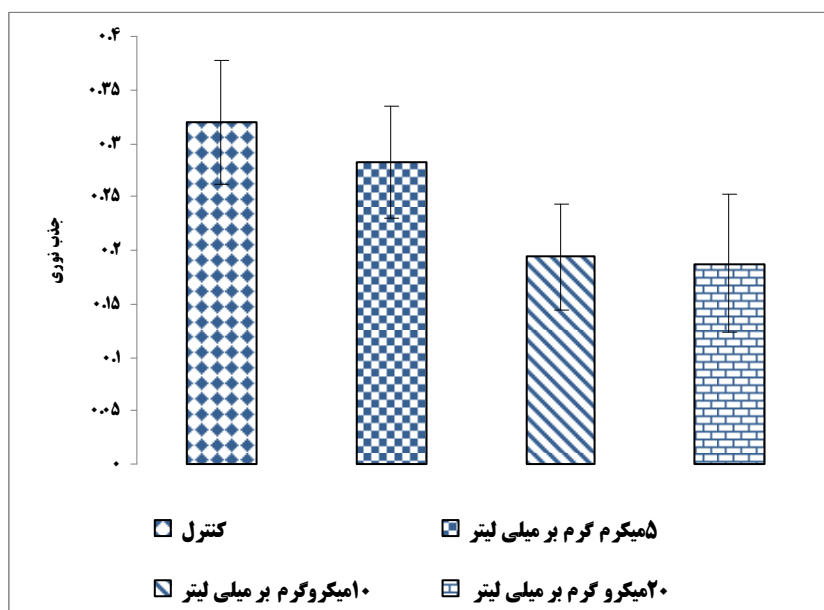
فرآیند فاگوسیتوز شامل دو مرحله؛ ۱: به درون کشیدن عامل مهاجم و ۲: کشتن عامل به درون کشیده با استفاده از روش‌های وابسته به اکسیژن و غیروابسته به اکسیژن می‌باشد. تست ارزیابی فاگوسیتوز که در این مطالعه استفاده شد، ارزیابی کلی از قابلیت برداشت به وسیله سلول‌های نوتروفیل را ارایه می‌دهد. نوتروفیل‌های تیمار شده با کوئرستین در غلظت حداقل ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به صورت غیر وابسته به دوز و به طور معنی‌داری افزایش در میزان فاگوسیتوز را نشان دادند (نمودار ۲). در غلظت ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر مقدار سطح فاگوسیتوز نسبت به گروه بدون تیمار افزایش یافت، هرچند که تغییر یاد شده معنی‌دار نیست.

به همین نحو نیز میزان کشتار در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد از غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به بعد کاهش معنی‌داری داشت (نمودار ۳).

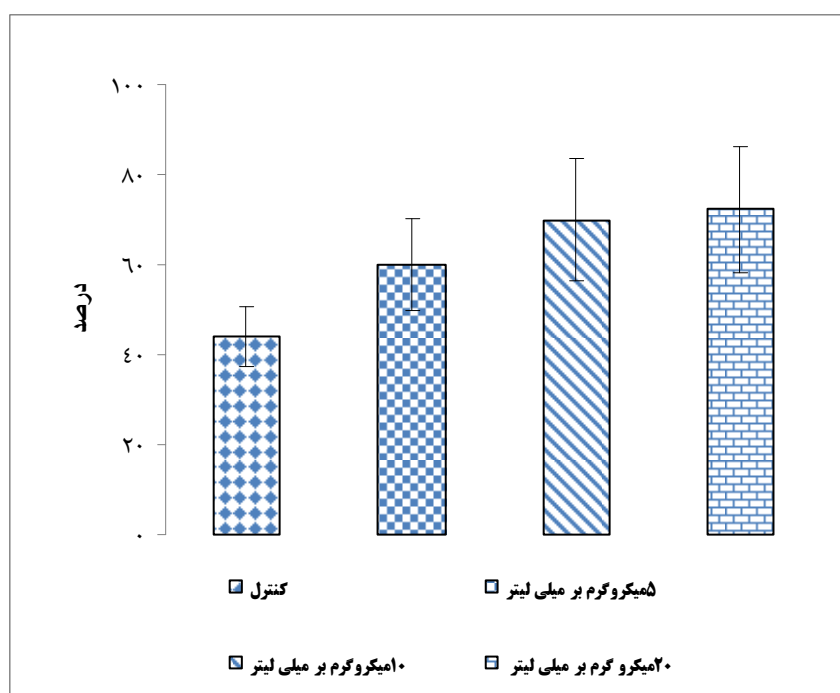
در همین راستا نتایج ارزیابی زیستایی نوتروفیل‌ها حاکی از کاهش میزان زنده ماندن در سلول‌های نوتروفیل‌های تیمار شده نسبت به گروه کنترل بود (نمودار ۴).

می‌گردد. آنیون سوپراکسید تولید شده، ماده رنگی NBT (زرد، شفاف و محلول در آب) را احیا نموده و به فورمازان آبی نامحلول در داخل نوتروفیل تبدیل می‌کند. میزان فورمازان تولید شده با روش فتومتری برای ارزیابی عملکرد انفجار تنفسی نوتروفیل اندازه‌گیری شد. سوسپانسیون سلولی نوتروفیل مجاور شده با غلظت‌های مختلف کوئرستین با تراکم 4×10^6 (سلول در هر میلی‌لیتر) در میکروتیوپ‌های جداگانه با سوسپانسیون مخمر افسونیزه شده به مدت ۱ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد (۲۱). مقدار ۱۵ میکرولیتر از سلول‌هایی که مرحله بیگانه خواری مخمر را انجام داده‌اند با ۱۵ میکرولیتر محیط حاوی نیتروبلوتترازولیوم (شرکت Sigma - آمریکا) مخلوط گردید. میکروتیوپ را به مدت یک ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوباسیون شد. به محتوی میکروتیوپ ۴۰۰ میکرولیتر N,N دی متیل فرم آمید اضافه گردید و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه بمدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ گردید. دانسیته نوری ۲۰۰ میکرولیتر از مایع رویی از هر میکروتیوپ با الیزانگار در طول موج ۴۹۰ قرائت گردید (۲۲).

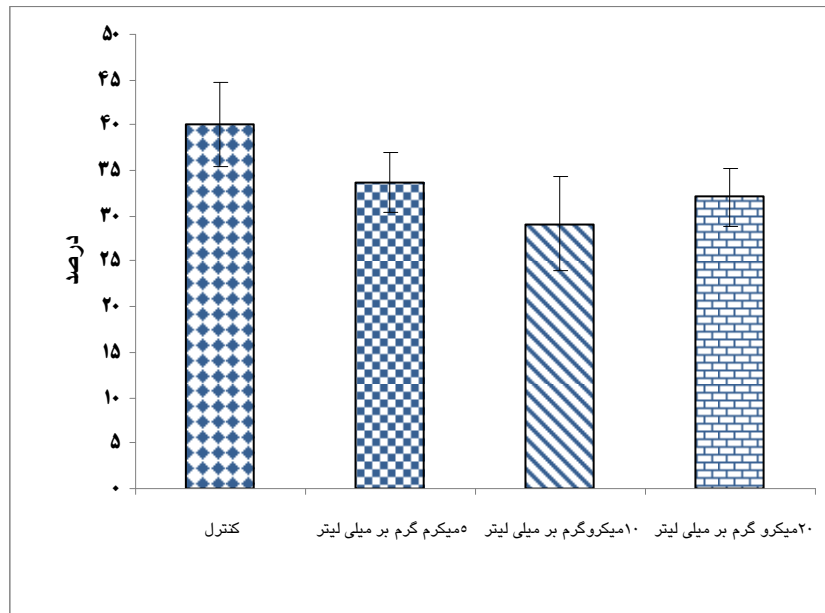
داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری کروسکیال والیس تجزیه و تحلیل شدند



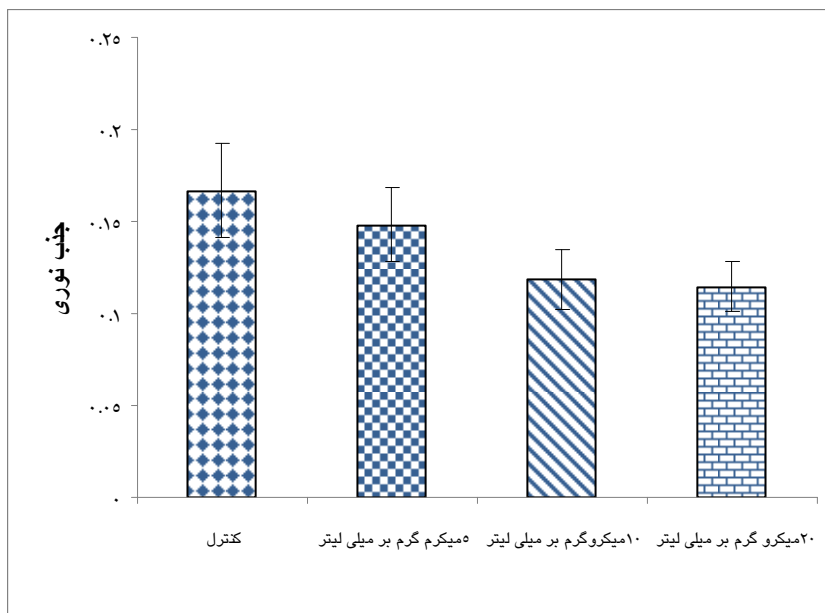
نمودار ۱: ارزیابی قابلیت انفجار تنفسی سلول‌های نوتروفیل تیمار شده با غلظت‌های مختلف کوئرستین به مدت دو ساعت (* مقدار احتمال $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در تمامی محاسبات در نظر گرفته شد).



نمودار ۲: ارزیابی قابلیت فاگوسیتوز سلول‌های نوتروفیل تیمار شده با غلظت‌های مختلف کوئرستین به مدت دو ساعت (* مقدار احتمال $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در تمامی محاسبات در نظر گرفته شد).



نمودار ۳: ارزیابی قابلیت کشتار سلول‌های نوتروفیل تیمار شده با غلظت‌های مختلف کوئرستین به مدت دو ساعت (* مقدار احتمال $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در تمامی محاسبات در نظر گرفته شد).



نمودار ۴: ارزیابی قابلیت زنده ماندن سلول‌های نوتروفیل تیمار شده با غلظت‌های مختلف کوئرستین به مدت دو ساعت (* مقدار احتمال $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در تمامی محاسبات در نظر گرفته شد).

ایمن، سرطان و عفونت‌های باکتریایی و ویروسی در نظر گرفته می‌شود (۲۳). نقش فعالیت نامناسب نوتروفیل‌ها در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های خود

بحث

امروزه افزایش میزان نوتروفیل به عنوان شاخص تشخیصی غیر مستقیم انواع بیماری‌های خود

ایمن و خود التهابی مانند آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس، لوپوس سیستمیک اریتماتوز نشان داده شده است (۲۴). به طور مثال دیده شده است که نوتروفیل‌های خون بیماران آرتریت روماتوئید سطوح بالای رادیکال‌های آزاد اکسیژن، سیتوکاین‌ها و افزایش بیان MHC-II را نشان می‌دهند (۲۵). اخیراً پذیرفته شده است که نوتروفیل‌ها بر اساس ریز محیط اطرافی چندین فنوتیپ مختلف را پیدا می‌کنند (۲۶). بنابراین بسته به این ریز محیط، نوتروفیل‌ها قادر به تحریک و تعدیل سیستم ایمنی اکتسابی‌اند (۲۷). به طور مثال در ریز محیط تومورها و احتمالاً در سایر شرایط، نوتروفیل‌ها ممکن است که خود را با فنوتیپ‌های ضد تومور (N_1) و فنوتیپ تومورزای (N_2) نشان دهند. فنوتیپ N_1 نوتروفیل، التهابی، ضد تولید عروق خونی و محرک سلول‌های T است. در حالی که فنوتیپ N_2 پیش برنده رشد سرطان، مشوق تولید عروق خونی و مهار کننده سیستم ایمنی با فعالیت بالای فاگوسیتوز است. سایتوکاین TGF-B یک محرک قوی انتقال از فنوتیپ N_1 به N_2 ، در حالی که اینترفرون β محرک قوی انتقال در جهت مخالف است (۲۸). نوتروفیل‌های N_1 مولکول‌های چسبان داخل سلولی (ICAM) و فاکتور التهابی TNF-a را به میزان زیادی بیان می‌کنند. این نوتروفیل‌ها توانایی فعال کردن لنفوسیت‌های $CD8^+$ T را دارند (۲۹).

همچنین در ارزیابی نوتروفیل‌ها تحت شرایط بیماری‌های عفونی، حداقل دو نوع متمایز از نوتروفیل‌های پلی مورفونوکلئار (PMN-N)، (PMN-I) و

PMN-II) به وسیله محققین گزارش شده است. زیر گروه PMN-II به عنوان یک زیر گروه مهارتی مشابه نوتروفیل‌های N_2 شناخته شده است. این گروه از نوتروفیل‌ها گیرنده‌های شبه تول / TLR2 / TLR4 / TLR7 / TLR9 و سطح پایینی از میلو پر اکسیداز را بیان کرده و همچنین می‌توانند باعث افزایش نسل M2 ماکروفاژهای مؤثر در ترمیم شوند (۳۰). دیگر محققان گزارش داده‌اند که دسته‌ای از نوتروفیل‌ها با فراکشن کم چگال (LDGs)، در پاسخ ضد تومور (۳۱) در طول بارداری (۳۲)، در بیماران مبتلا به عفونت HIV (۳۳)، آسم (۳۴)، آرتریت روماتوئید، لوپوس سیستمیک اریتماتوز (۳۵) و در پیوند علیه میزبان به عنوان سرکوبگران سلول‌های T اقدام کنند (۳۶).

در گذشته بیشتر روی اثرات کوئرسستین بر سلول‌های مرتبط با رده مونوسیتی مطالعه شده است. به طور مثال رن و همکاران نشان دادند که در سلول‌های دندریتیک‌های موش تیمار شده با کوئرسستین تولید سایتوکاین‌های التهابی، کموکاین‌ها، بیان MHC-II و مولکول‌های کمک تحریکی سرکوب می‌شود (۳۷). در این مطالعه اثرات کوئرسستین بر نوتروفیل‌ها ارزیابی شد. بر این اساس به نظر می‌رسد که کوئرسستین به دلیل کاهش زنده مانی و کاهش میزان تولید رادیکال‌های آزاد سلول‌های نوتروفیل را به سمت فنوتیپ ضد التهابی (مشابه نوتروفیل‌های N_2 و یا PMN-II) پیش می‌برد. تحقیق‌های اخیر ثابت کرده است که بلوک TGF-B به وسیله آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موجب تغییر فنوتیپ N_2 نوتروفیل‌ها به

بخش یا کل زیر واحدهای NADPH اکسیداز پس از فعال شدنش باشد (۴۴). همچنین گزارش شده است که کوئرستین در مسیرهای پیام رسانی رادیکال‌های آزاد اکسیژن به وسیله القاء از طریق پروتئین کیناز C (PKC) / AKT درگیر باشد (۴۵). اخیراً نشان داده شده است که کوئرستین میزان تولید فاکتور التهابی TNF- α ناشی از تحریک لیپوپلی ساکارید از نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها را کاهش می‌دهد. این سایتوکاین از عوامل التهابی بسیار مهم است. کاهش سطح این سایتوکاین ممکن است یکی از عوامل دیگر کاهش تولید رادیکال‌های آزاد به وسیله کوئرستین باشد (۴۶). فاگوسیتوز و تخریب عوامل پاتوژن از وظایف مهم نوتروفیل‌های پستانداران است. این فرآیند خاص پس از فعال شدن گیرنده‌های سطحی نوتروفیل، به عنوان مثال گیرنده‌های شبه تول و گیرنده‌های رفتگر فعال می‌شوند. تحریک گیرنده‌های خاص در سطح نوتروفیل‌ها باعث ارسال سیگنال و ترشح سایتوکین‌های التهابی در پی آن موجب فراخوانی و افزایش قابلیت فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها می‌شود. در نوتروفیل افراد مبتلا به لوپوس سیستمیک اریتماتوز به دلیل ایجاد کمپلکس‌های کوچک ایمنی عملکرد فاگوسیتوز کاهش می‌یابد (۴۷). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تیمار با کوئرستین موجب افزایش معنی‌دار قابلیت فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها در غلظت حداقل ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر نسبت به گروه کنترل می‌شود. این نتیجه در مطالعه حاضر با آزمایش موریرا و همکاران که در آن کوئرستین

N1 می‌شود (۳۸). بنابراین ممکن است که لاکل بخشی از اثرات کوئرستین مربوط به افزایش سطح این سایتوکاین باشد. مسلماً لازم است که در این رابطه تحقیق‌های بیشتری صورت گیرد (۳۹).

نتایج تحقیق حاضر حاکی از آن است که کوئرستین منجر به کاهش زیستایی سلول‌های نوتروفیل تیمار شده با کوئرستین نسبت به گروه کنترل در تست MTT شده است. مشابه با نتایج حاضر در مورد نوتروفیل‌ها، شونا و همکاران در مطالعه خود که اقدام به تیمار ماکروفاژها با کوئرستین کرده بودند. ثابت کردند که میزان زنده مانده مانی ماکروفاژها بعد از تیمار با کوئرستین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌دار کاهش می‌یابد (۴۰).

رادیکال‌های آزاد اکسیژن از جمله مهم‌ترین عوامل درگیر در حذف عوامل محیطی مهاجم به وسیله نوتروفیل‌ها می‌باشد (۴۱) با این وجود زمانی که میزان تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن بیش از حد بوده و یا در شرایط نامناسبی تولید می‌شوند، این رادیکال‌های آزاد اکسیژن در ایجاد آسیب بافتی و شرایط ایمونوپاتولوژیک دخالت می‌کنند (۴۲). کوئرستین در حال حاضر به عنوان آنتی‌اکسیدانت و مهار کننده تولید گونه‌های فعال اکسیژن در نوتروفیل شناخته شده است (۴۳). بر اساس نتایج حاضر تیمار نوتروفیل‌های رت با کوئرستین، در غلظت حداقل ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تولید مولکول‌های فعال اکسیژن کاهش می‌یابد. به عنوان یک فرضیه این مشاهده ممکن است به دلیل تأثیر کوئرستین بر یک

موجب افزایش فاگوسیتوز نوتروفیل‌های خرگوش شد در یک راستا می‌باشد (۴۸). همچنین ثابت شده است که کوئرستین در شرایط برون تنی از طریق مهار سیگنالینگ NFκB موجب افزایش فعالیت فاگوسیتوز در ماکروفاژها می‌شود (۵۰ و ۴۹).

در مطالعه‌های اخیر نشان داده شده است که کوئرستین با کاهش میزان سایتوکین‌های التهابی IL-1، IL-6 و IL-8 و افزایش سایتوکین ضد التهابی IL-10 باعث کاهش عوارض کبدی در سیروز الکلی شده است (۵۱). بنابراین این مسأله نیز دور از ذهن نخواهد بود که تغییر بیان سطح این سایتوکاین‌ها به وسیله کوئرستین موجب ایجاد فنوتیپ نوتروفیل‌های اخیر که ما در این تحقیق گزارش نمودیم، شده باشد.

در کل به نظر می‌رسد که کوئرستین موجب ایجاد یک فنوتیپ ضدالتهابی در حداقل غلظت ۱۰ میکروگرم بر میلی لیتر در سلول‌های نوتروفیل می‌گردد. البته همان‌طور که ذکر شد سلول‌های نوتروفیل مجاور شده با کوئرستین قابلیت فاگوسیتوز بیشتری را نشان دادند. بنابراین این سلول‌ها به طور کارآمدی قادر به برداشت میکروارگانیسم‌ها و هم چنین اجزا و بقایای بافتی از قبیل سلول‌های پیر و فرسوده می‌باشند که این امر به ترمیم بافتی کمک شایانی می‌کند. از طرفی این نوتروفیل‌ها میزان کمتری از رادیکال‌های آزاد اکسیژن را تولید می‌کنند. این مسأله یعنی کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در شرایط ایمونوپاتولوژیک از قبیل؛ بیماری‌های خود

ایمن در کنار افزایش پاکسازی بافتی، امر مطلوبی به شمار می‌آید. البته کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن در شرایط بیماری‌های عفونی ممکن است به گسترش عفونت کمک کند.

در هر حال این مطالعه یک مطالعه مقدماتی است که در شرایط آزمایشگاهی و تنها بر روی نوتروفیل‌ها صورت گرفته است. بنابراین لازم است که مطالعه‌های بیشتری در زمینه تأثیرات احتمالی کوئرستین بر سایر سلول‌های ایمنی و همچنین در یک مدل حیوانی صورت پذیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که، تیمار سلول‌های نوتروفیل با کوئرستین به عنوان یک ترکیب طبیعی با پتانسیل مهار عملکرد التهابی نوتروفیل‌ها با کاهش بقا، انفجار تنفسی و کشتار در کنار افزایش قابلیت فاگوسیتوز، ممکن است که در درمان اختلالات التهابی مزمن، از جمله بیماری‌های خود ایمن و پیوند اندام‌ها مدنظر قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری دانشگاه ارومیه بوه است که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شده است.

REFERENCES

1. Krishnaiah D, Rosalam S, Nithyanandam R. A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food* 2011; 89(3): 217–33.
2. Kobori M, Takahashi Y, Sakurai M, Akimoto Y, Tsushida T, Oike H, Ippoushi K. Quercetin suppresses immune cell accumulation and improves mitochondrial gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60(2): 300–12.
3. Heinz SA, Henson DA, Austin MD, Jin F, Nieman DC. Quercetin supplementation and upper respiratory tract infection: A randomized community clinical trial. *Pharmacol Res* 2010; 62(3): 237–42.
4. Nieman DC, Williams AS, Shanely RA, Jin F, McAnulty SR, Triplett NT, et al. Quercetin's influence on exercise performance and muscle mitochondrial biogenesis. *Med SciSports Exerc* 2010; 42(2): 338–45.
5. Liu H, Zhang L, Lu SP. Evaluation of antioxidant and immunity activities of quercetin in isoproterenol-treated rats. *Molecules* 2012; 17: 4281–91.
6. Prior RL, Cao G. Flavonoids: Diet and health relationships. *Nutr Clin Care* 2000; 3(5): 279-96.
7. Dixit S, Huma A. Antioxidant Potential Some Medicinal Plants of Central India, *J Cancer Ther* 2010; 1: 87-90.
8. Justesen U, Knuthsen P. Composition of flavonoids in fresh herbs and calculation of flavonoid intake by use of herbs in traditional Danish dishes. *Food Chem* 2001; 73(2): 245-50.
9. Formica JV, Regelson W. Review of biology of quercetin and related bioflavonoids. *Fd Chem Toxic* 1995; 33(12): 1061-80.
10. Cook NC, Samman S. Flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects and dietary sources. *Nutr Biochem* 1996; 7: 66-76.
11. Dong YS, Wang JL, Feng DY, Qin HZ, Wen H, Yin ZM, Gao GD, Li C. Protective effect of quercetin against oxidative stress and brain edema in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage. *Int J Med Sci* 2014; 11: 282–90.
12. Arts MJTJ, Sebastiaan Dallinga J, Voss HP, Haenen GRMM, Bast A. A new approach to assess the total antioxidant capacity using the TEAC assay. *Food Chem* 2004; 88(4):567-70
13. Saw CL, Guo Y, Yang AY, Paredes-Gonzalez X, Ramirez C, Pung D, Kong AN. The berry constituents quercetin, kaempferol, and pterostilbene synergistically attenuate reactive oxygen species: involvement of the Nrf2-ARE signaling pathway. *Food Chem Toxicol* 2014; 72: 303-11.
14. Sasaki N, Toda T, Kaneko T, Baba N, Matsuo M. Protective effects of flavonoids on the cytotoxicity of linoleic acid hydroperoxide toward rat pheochromocytoma PC12 cells. *Chem Biol Interact* 2003; 145(1): 101-16.
15. La Casa C, Villegas I, Alarcon de la Lastra C, Motilva V, Calero MJ. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol-induced gastric lesions. *J Ethnopharmacol* 2000; 71(1-2): 45-53.
16. Li P, Li M, Lindberg MR, Kennett MJ, Xiong N, Wang Y. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2010; 207: 1853-62.
17. Phuwamongkolwivat P, Suzuki T, Hira T, Hara H. Fructooligosaccharide augments benefits of quercetin-3-O- β -glucoside on insulin sensitivity and plasma total cholesterol with promotion of flavonoid absorption in sucrose-fed rats. *Eur J Nutr* 2014; 53(2): 457-68.
18. Coxon A, Tang T, Mayadas TN. Cytokine-activated endothelial cells delay neutrophil apoptosis in vitro and in vivo. A role for granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *The Journal of Experimental Medicine* 1999; 190: 923-34.
19. Tofts PS, Chevassut T, Cutajar M, Dowell NG, Peters AM. . Doubts concerning the recently reported human neutrophil lifespan of 5. 4 days. *Blood* 2011; 117: 6050-2.
20. Esmaili Gourvarchin Galeh H, Delirezh N, Abtahi Froushani SM, Afzale Ahangaran N. The effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells pulsed with Vitamin D3 on the function of peripheral blood neutrophils in rat. *Qom Univ Med Sci J* 2014; 8(5):1-8.
21. Makni-Maalej K, Chiandotto M, Hurtado-Nedelec M, Bedouhene S, Gougerot-Pocidal MA, Dang PM, et al. Zymosan induces NADPH oxidase activation in human neutrophils by inducing the phosphorylation of p47phox and the activation of Rac2. Involvement of Protein Tyrosine Kinases, PI3Kinase, PKC, ERK1/2 and P38MAPkinase 2013; 85(1): 92-100
22. Abtahi Froushani SM, Esmaili gourvarchin Galee H, Khamisabadi M, Lotfallahzade B. Immunomodulatory effects of hydroalcoholic extract of *Hypericum perforatum*. *Avicenna J Phytomed* 2015; 5(1): 62-8.
23. Perobelli SM, Galvani RG, Goncalves-Silva T, Xavier A, Nóbrega CRA. Bonomo. Plasticity of neutrophils reveals modulatory capacity. *Braz J Med Biol Res.* 2015; 48(8): 665-75.

24. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, Montecucco F, Busca A, Dallegri F, Ottonello L, Pistoia V. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells* 2008; 26: 151-62.
25. Eggleton P, Wang L, Penhallow J, Crawford N, Brown KA. Differences in oxidative response of subpopulations of neutrophils from healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 916-23.
26. Pillay J, Tak T, Kamp VM, Koenderman L. Immune suppression by neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: similarities and differences. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 3813-27.
27. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 181-4.
28. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, Worthen GS, Albelda SM. Polarization of Tumor-Associated Neutrophil (TAN) Phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell* 2010; 16(3): 183-194.
29. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell* 2009; 16: 183-94.
30. Tsuda Y, Takahashi H, Kobayashi M, Hanafusa T, Herndon DN, Suzuki F. Three different neutrophil subsets exhibited in mice with different susceptibilities to infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Immunity* 2004; 21: 215-26.
31. Buchanan JT, Simpson AJ, Aziz RK, Liu GY, Kristian SA, Kotb M, et al. DNase expression allows the pathogen group A *Streptococcus* to escape killing in neutrophil extracellular traps. *Curr Biol* 2006; 16: 396-400.
32. Ssemaganda A, Kindinger L, Bergin P, Nielsen L, Mpendo J, Ssetaala A, Kiwanuka N, Munder M, Teoh TG, Kropf P, Müller I. Characterization of neutrophil subsets in healthy human pregnancies. *PLoS One* 2014; 9(2): 173-84.
33. Cloke T, Munder M, Bergin P, Herath S, Modolell M, Taylor G, Müller I, Kropf P. Phenotypic alteration of neutrophils in the blood of HIV seropositive patients. *PLoS One* 2013; 8 (9): 655-75.
34. Fu J, Tobin MC, Thomas LL. Neutrophil-like low-density granulocytes are elevated in patients with moderate to severe persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 635-40.
35. Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 455-63.
36. Vasconcelos ZF, Dos Santos BM, Farache J, Palmeira TS, Areal RB, Cunha JM, et al. G-CSF-treated granulocytes inhibit acute graft-versus-host disease. *Blood* 2006; 107: 2192-9.
37. Ren-Yeong H, Yen-Ling Y, Wan-Chien Ch, Chun-Nan O, Earl F, Ching-Liang Ch. Immunosuppressive effect of quercetin on dendritic cell activation and function. *J Immunol* 2010; 184: 6815-21.
38. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell* 2009; 16: 183-94.
39. Larocca LM, Teofili L, Sica S, Piantelli M, Maggiano N, Leone G, Ranelletti FO. Quercetin inhibits the growth of leukemic progenitors and induces the expression of transforming growth factor-beta 1 in these cells. *Blood* 1995; 15; 85(12): 3654-61.
40. Shuna C, Jing Q, Ping Bo. Inhibitive effect on phagocytosis of *Candida albicans* induced by pretreatment with quercetin via actin cytoskeleton interference. *J Traditional Chinese Medicine*. 2013; 804-9.
41. Hamaliaka A, Novikova I. Nitric oxide production disorders in leukocytes of patients with recurrent furunculosis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010; 154: 163-7.
42. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 109: 33-44.
43. Loke WM, Proudfoot JM, Stewart S, McKinley AJ, Needs PW, Kroon PA, et al. Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: lack of association between antioxidant and lipoxigenase inhibitory activity. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(5): 1045-53.
44. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(3): 181-9.
45. Piccoli C, D'Aprile A, Ripoli M, Scrima R, Lecce L, Boffoli D, et al. Bone-marrow derived hematopoietic stem/progenitor cells express multiple isoforms of NADPH oxidase and produce constitutively reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353(4): 965-72.
46. Yao L, Jiaying Y, Chunyan H, Jiabin Y, Maria Tabassum Ch, Shengnan W, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients* 2016; 8: 167.
47. Brandt L, Hedberg H. Impaired phagocytosis by peripheral blood granulocytes in systemic lupus erythematosus. *Scand J Haematol* 1969; 6: 348-53.
48. Moreira MR, Kanashiro A, Kabeya LM, Polizello ACM, Azzolini AE, Curti C, et al. T-do Amaral A and Lucisano-Valim YM. Neutrophil effector functions triggered by Fc-gamma and/or complement

تأثیر کوئرستین بر روی عملکردهای فیزیولوژیک نوتروفیل‌های خون محیطی موش

receptors are dependent on B-ring hydroxylation pattern and physicochemical properties of flavonols. *Life Sci* 2007; 81(4): 317-26.

49. Comalada M, Camuesco D, Sierra S, Ballester I, Xaus J, Gálvez J, Zarzuelo A. In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kappa pathway. *Eur J Immunol* 2005; 35: 584-92.

50. Souto FO1, Zarpelon AC, Staurengo-Ferrari L, Fattori V, Casagrande R, Fonseca MJ, Cunha TM, Ferreira SH, Cunha FQ, Verri WA Jr. Quercetin reduces neutrophil recruitment induced by cxcl8, ltb₄, and fmlp: inhibition of actin polymerization. *J Nat Prod* 2011; 74(2): 113–8.

51. Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia* 2011; 82(4): 513-23.

The Effect of Quercetin on the Physiological Functions of Rats Peripheral Blood Neutrophils in Vitro Condition

Notaj A¹, Khezri Sh^{1*}, Abtahi Froushani SM²

¹Department of Biology, Urmia University, Urmia, Iran, ² Department of Microbiology, Urmia University, Urmia, Iran

Received: 23 Jul 2016

Accepted: 6 Nov 2016

Abstract

Background & aim: In traditional medicine, medicinal plants containing flavonoid compounds were used for several years in the treatment of various diseases. Quercetin is one of the flavonoid composition family that has a maximum antioxidant flavonoid content. The aim of this study was to investigate the physiological features of rats peripheral blood neutrophils treated with quercetin.

Methods: In the present experimental study, the rats peripheral blood neutrophils was isolated and then teated with various concentrations of quercetin (0, 5, 10 and 20 µg/ml). The metabolic activity, phagocytosis capabilities, germicidal and respiratory burst of neutrophils were measured. Kruskal-Wallis test was used to compare the analysis.

Results: The results demonestrated that the respiratory burst of neutrophils treated by quercitine was significantly increased at minimum concentrations of 10 micrograms per ml. Simmilary, the phagocytic ability of neutrophils was significantly increased at minimum concentrations of 10 micrograms per ml. Albit, the phagocytic ability of neutrophils was increasesd in 5 micrograms per ml, howevet this finding didn't show any significant change. Moreover, the application of quercetin at minimum concentrations of 10 micrograms per ml lead to a significant reduction in killing and survival of neutrophils in the treatment group compared to that of the control group ($P < 0/05$).

Conclusion: Quercetin could be considered as a natural immunomodulator of innate responses. This might be due to the inflammation control of neutrophils.

Keywords: Quercetin, Neutrophil, Rat

Corresponding author: Khezri Sh, Department of Biology, Urmia University, Urmia, Iran
Email: sh.khezri@urmia.ac.ir

Please cite this article as follows :

Notaj A, Khezri Sh, Abtahi Froushani SM. The Effect of Quercetin on the Physiological Funtions of Rats Peripheral Blood Neutrophils in Vitro Condition. Armaghane-danesh 2016; 21 (8): 772-786.