

## The effect of pomalidumide on inflammatory factors and pro-oxidant antioxidant balance in ovalbumin-induced asthma rat model

Majid Ghaderi<sup>1</sup>, Shahrbanoo Oryan<sup>2</sup>, Namdar Yousofvand<sup>3</sup>, Akram Eidi<sup>2</sup>

1. Ph.D student, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Science and Research Branch Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Professor of Biology, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Science and Research Branch Islamic Azad University, Tehran, Iran, Tel:0833-4274545, Email: sh\_oryan@yahoo.com

3. Assistant Professor of physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran, Tel:0833-4274545, Email: yousofnam@yahoo.com

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Allergic asthma is an inflammatory disease of the respiratory system which causes an increase in inflammatory factors such as IL-2, IL-4, IL-5, lymphocytes and eosinophils. These factors can increase the level of free radicals and oxidants. Pomalidumide, an anti-inflammatory drug that has stronger effects than its analogues, can significantly reduce inflammatory factors. The aim of this study was to evaluate the effect of pomalidumide on inflammatory factors and pro-oxidant antioxidant balance in the rat model of ovalbumin-induced asthma.

**Material and Methods:** Male rats were divided into 5 groups (n=8): normal saline, ovalbumin+normal saline, ovalbumin+dexamethasone, ovalbumin+pomalidumide (0.4 0.8 mg/kg, ip). We used ELISA method to determine the level of inflammatory factors. We measured pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) for assessment of blood oxidant level.

**Results:** We found significant decrease in the levels of inflammatory factors in the pomalidumide group. This decrease was more significant in the group that received pomalidumide 0.8 mg/kg, ip.

**Conclusion:** The results of this study showed that pomalidumide prevented the pro-oxidant antioxidant balance shift towards increasing oxidant factors in the asthmatic rats. Also it prevented increase in inflammatory factors including IL-2, IL-4, IL-5, lymphocytes and eosinophils in the *ovalbumin-induced asthma rat model*.

**Key Words:** Pomalidumide, Asthma, Prooxidant-antioxidant, Inflammation

**Received:** July 25, 2018    **Accepted:** Oct 20, 2018

#### How to cite the article:

Ghaderi M, Oryan SH, Yousofvand N, Eidi A. **The effect of pomalidumide on inflammatory factors and pro-oxidant antioxidant balance in ovalbumin-induced asthma rat model.** SJKU 2018; 23 (6): 11-24.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

## اثر پومالیدوماید بر شاخص‌های التهابی و تعادل پرواکسیدان - آنتی‌اکسیدان در مدل آسم آلرژیک در موش صحرایی

مجید قادری<sup>۱</sup>، شهربانو عریان<sup>۲</sup>، نامدار یوسفوند<sup>۳</sup>، اکرم عیدی<sup>۲</sup>

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران
۲. استاد فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران، تلفن ثابت: ۰۸۳۳-۴۲۷۴۵۴۵ ، Email: sh\_oryan@yahoo.com
۳. استادیار فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران، تلفن ثابت: ۰۸۳۳-۴۲۷۴۵۴۵ ، Email: yousofnam@yahoo.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** آسم آلرژیک یک بیماری التهابی سیستم تنفسی است که سبب افزایش فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین ۴،۵،۲، لنفوسیت و ائوزینوفیل می‌شود که این فاکتورها خود سبب افزایش سطح رادیکال‌های آزاد و اکسیدان‌ها می‌شود. داروی ضد التهاب پومالیدوماید که اثرات قوی‌تر از آنالوگ‌های خود دارد می‌تواند سبب کاهش چشمگیر عوامل التهابی شود.

**روش بررسی:** موش‌های صحرایی نر در ۵ گروه ۸ تایی، نرمال، کنترل آسمی، دگزامتازون، پومالیدوماید ۰٫۴ و پومالیدوماید ۰٫۸ تقسیم بندی شدند و برای آسمی کردن از اولبومین استفاده شد و با روش الیزا سطح فاکتورهای التهابی اندازه‌گیری شد و از پرواکسیدان-آنتی‌اکسیدان (PAB) برای سنجش سطح اکسیدان خون استفاده شد.

**یافته‌ها:** همه فاکتورهای التهابی و سطح اکسیدان خون در گروه پومالیدوماید کاهش معنی‌داری داشت و این کاهش در گروه پومالیدوماید ۰٫۸ چشمگیر بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این ارزیابی نشان داد که پومالیدوماید به عنوان یک داروی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی از شیفت تعادل پرواکسیدان-آنتی‌اکسیدان به سمت افزایش شاخص اکسیدان در حیوانات آسمی جلوگیری می‌کند. همچنین پومالیدوماید از افزایش شاخص‌های التهابی شامل اینترلوکین‌های ۲، ۴، ۵، لنفوسیت و ائوزینوفیل در گروه القای مدل جلوگیری نمود.

**کلید واژه‌ها:** آسم، پومالیدوماید، التهاب، پرواکسیدان-آنتی‌اکسیدان

و وصول مقاله: ۹۷/۵/۳ اصلاحیه نهایی: ۹۷/۷/۲۸ پذیرش: ۹۷/۷/۲۸

## مقدمه

آسم آلرژیک یک بیماری التهابی سیستم تنفسی است که با افزایش نفوذ لوکوسیت ها، به خصوص ائوزینوفیل ها در بافت ریه و ایجاد اختلال در عملکرد دستگاه تنفسی همراه است (۱). این التهاب موجب انسداد برونش ها، افزایش حساسیت مجاری تنفسی به محرک ها و تولید بیش از حد موکوس در مجاری تنفسی می گردد (۲ و ۳). میزان شیوع آسم آلرژیک در سراسر دنیا رو به افزایش بوده و این موضوع به یک چالش مهم سلامتی در جوامع بشری تبدیل شده است (۴). تجویز شکل استنشاقی داروهای آگونیست و اشکال خوراکی و استنشاقی گلوکوکورتیکواستروئیدها ( $\beta_2$ -agonists) جهت کاهش علائم این بیماری رایج است، اما تأثیر این داروها موقت بوده و استفاده طولانی مدت از این داروها به خاطر عوارض جانبی شایع آن ها مشکلاتی را به همراه دارد (۵ و ۶). واکنش های التهابی در آسم به واسطه نفوذ انواع سلول های مؤثر مانند مونوسیت ها و غیره به درون ماست سل ها، نوتروفیل ها، لنفوسیت های مجاری هوایی به وقوع می پیوندد (۷). در افراد مستعد، این التهاب منجر به حملات مکرر خس خس، تنگی نفس، گرفتگی قفسه سینه و سرفه بخصوص در شب و اوایل صبح می شود. (۸) ائوزینوفیل ها، پلاکت ها، سلول های T، نوتروفیل ها و لنفوسیت های التهابی می توانند با ترشح میانجی شامل پروستاگلاندین، لکوترین و ... در افزایش پاسخ دهی مجاری تنفسی نقش داشته باشند (۹ و ۱۰).

در حال حاضر تلاش بر این است که با استفاده از داروهای ضد التهاب با حداقل عوارض بتوان نقش مؤثری را در کنترل بیماری ایفا نمود در رابطه با اثربخشی داروهای تعدیل کننده سیستم ایمنی (Immunomodulatory drugs) مانند تالیدوماید به عنوان داروی کمکی در درمان آسم مطالعات متعددی انجام شده و نتایج قابل توجهی به دست آمده است (۱۱ و ۱۲).

در سال ۲۰۱۳ سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، پومالیدوماید (pomalidomide) با نام تجاری پومالیست (Pomalyst) را برای درمان آن گروه از مبتلایان به مولتیپل میلوما که بیماری آن ها پس از درمان با سایر داروهای ضد سرطان پیشرفت کرده، مورد تأیید قرار داده است. این دارو آنالوگ Thalidomide است که بسیار قوی تر از آن عمل می کند (۱۴، ۱۳). اثرات ضد التهابی و ضد TNF- $\alpha$  بسیار قوی تر از تالیدوماید و لینالیدوماید است و عوارض جانبی آن کمتر است (۱۵) مکانیسم اثر پومالیدوماید شبیه به سایر تعدیل کننده های سیستم ایمنی است. اثرات ضد التهابی قوی و اثرات سینرژیک قوی با دگزامتازون دارد (۱۶).

همچنین اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی پومالیدوماید در تعدادی از بیماری ها گزارش شده است (۱۷). ولی تاکنون مطالعه ای جهت بررسی اثرات این دارو در آسم گزارش نشده است. لذا در مطالعه حاضر بر آنیم تا به بررسی اثر پومالیدوماید بر شاخص های التهابی و تعادل پرواکسیدان - آنتی اکسیدان (PAB) در مدل آسم آلرژیک در موش صحرایی پردازیم تا در صورت حصول نتایج قابل توجه به انجام مطالعات بالینی در این خصوص پرداخته شود. استرس اکسیداتیو به معنای عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) و ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی بدن است. عدم توازن در این فرآیند منجر به استرس اکسیداتیو و تغییرات پاتولوژیک در سلول های مختلف می شود.

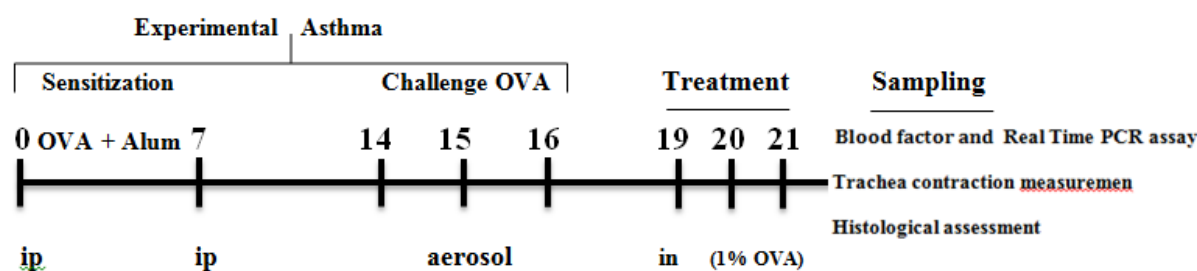
## روش بررسی

حیوانات، القای مدل و گروه های تحت مطالعه در این مطالعه تجربی از موش های صحرایی نژاد ویستار با سن ۶ هفته و وزن  $20.0 \pm 5.0$  گرم استفاده شد و حیوانات مطابق شکل شماره ۱ تحت پروتکل القای آسم قرار گرفتند. پروتکل القای آسم شامل تزریق داخل صفاقی اوبومین همراه با هیدروکسید آلومینیوم بود (۱۸). دمای محیط حیوان خانه ۲۲ درجه و رطوبت بین ۳۰ تا ۴۰ درصد و مدت

بیهوشی کتامین- زایلازین بی‌هوش کرده و خون‌گیری از قلب صورت می‌گرفت و نمونه خونی برای سنجش پارامترهای بیوشیمیایی شامل تعداد لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، Ig E استفاده می‌شد (۱۸).

تاریکی و روشنایی آن نیز ۱۲ ساعته بود و طی این مدت هر ۳ روز یک بار از ساعت ۸ تا ۱۰ صبح قفس موش‌ها تمیز شده و هر روز نیز آب و غذای موش‌ها چک می‌شد. در پایان دوره تیمار (روز شانزده)، حیوانات را با کوکتل دارویی

شکل ۱. روش آسمی کردن موش‌های صحرائی



در این مطالعه حیوانات در ۵ گروه ۸ تایی در شرایط استاندارد به‌طور راندوم قرار گرفته که این گروه‌ها در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول ۱: تقسیم بندی حیوانات در ۵ گروه ۸ تایی

گروه	دوزهای استفاده شده
سالمین	سالمین (1ml/kg, po)
سالمین-اوبومین	اوبومین + سالمین (5µg/kg, ip) (1ml/kg, po)
اوبومین-دگزمتازون	اوبومین + دگزمتازون (5µg/kg, ip) (0.6mg/kg, ip)
اوبومین-پومالیدوماید 0.4	اوبومین + پومالیدوماید (5µg/kg, ip) (0.4mg/kg, ip)
اوبومین-پومالیدوماید 0.8	اوبومین + پومالیدوماید (5µg/kg, ip) (0.8mg/kg, ip)

پومالیدوماید، در این مطالعه به بررسی اثر دارویی فوق در مدل بیماری آسم در موش صحرائی خواهیم پرداخت.

ارزیابی توازن پرواکسیدان-آنتی اکسیدان (PAB) در گروه‌های مورد مطالعه

برای ارزیابی توازن پرواکسیدان-آنتی اکسیدان از کاتیون TMB<sup>۱</sup> به عنوان شاخص اکسایش-کاهش (به دلیل ویژگی‌های الکتروشیمیایی و نوری‌اش) استفاده گردید. در یک واکنش آنزیمی، TMB کروموژن (رنگ‌زا) به وسیله

روش آماده نمودن محلول دارویی

جهت تهیه محلول پومالیدوماید، Pomalidomid خریداری شده از شرکت Sigma- Aldrich در حلال‌های DMSO و سالمین جهت تزریق با دوزهای ۰/۴ mg/kg و ۰/۸ آماده شد.

دوزهای پیشنهادی پومالیدوماید ۴ mg و ۸ mg روزانه به مدت ۲۱ تا ۲۸ روز به‌صورت خوراکی است و دگزمتازون نیز به‌صورت هفتگی ۴۰ mg تزریق شد (۱۹). در خصوص التهابی بودن بیماری و از طرفی اثرات ضد التهابی قوی

<sup>۱</sup> 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine

مطالعه از قلب حیوانات خون‌گیری صورت گرفته و شاخص‌های فوق به روش الیزا مورد ارزیابی صورت گرفت.

آنالیز داده‌ها:

داده‌های کمی در گروه‌های مختلف برای هر شاخص به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان و گزارش گردید. داده‌ها با استفاده از نسخه ۲۱ نرم افزار SPSS پردازش و با استفاده از آزمون آماری واریانس یک طرفه تحلیل شد و سطح معنی داری در مقایسه‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

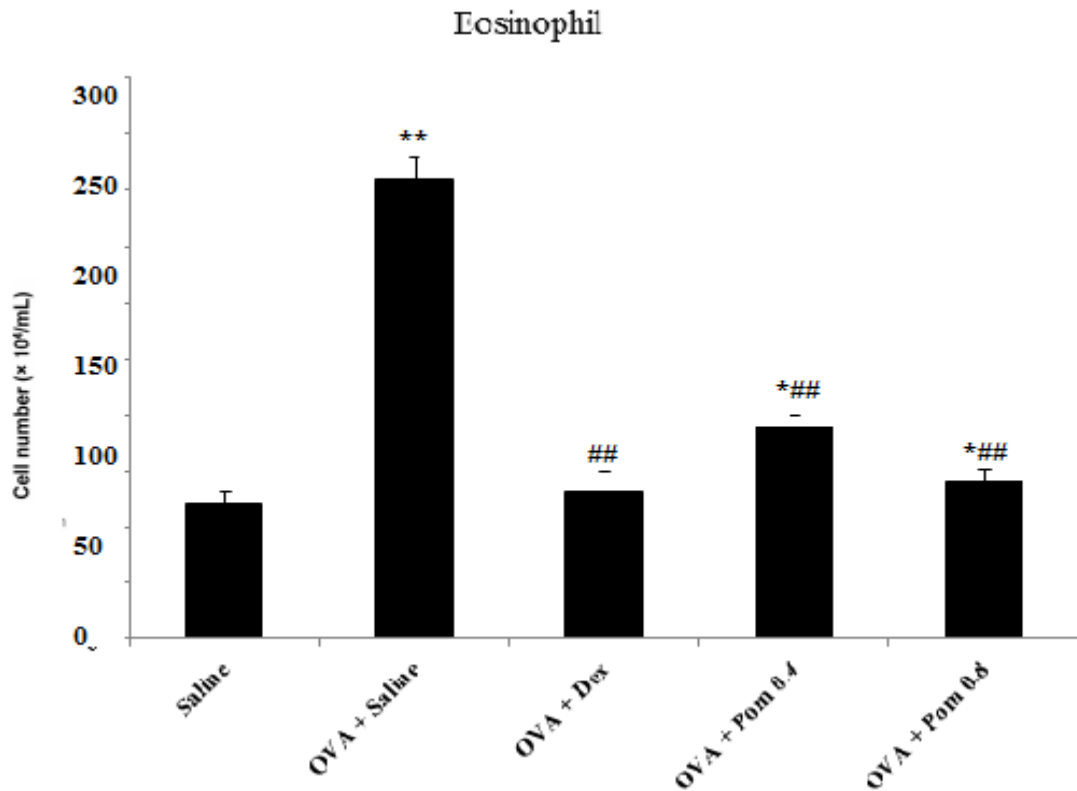
اثر پومالیدوماید بر میزان Eosinophil در خون گروه‌های تحت مطالعه:

یافته‌ها نشان می‌دهد که سطح Eosinophil در خون گروه آسمی نسبت به گروه دریافت‌کننده پومالیدوماید و دگزامتازون به صورت معنی داری افزایش نشان می‌دهد ( $p < 0.01$ ). به علاوه یافته‌ها حاکی از آن است که کاهش سطح این شاخص در دوز بالاتر پومالیدوماید مشهودتر است (نمودار ۱).

پرواکسیدان‌ها به کاتیون رنگی اکسید شده و در یک واکنش شیمیایی کاتیون TMB به وسیله آنتی اکسیدان‌ها به ترکیبی بی رنگ تبدیل می‌شود. به طور خلاصه، یک منحنی استاندارد با استفاده از نسبت‌های ۰ تا ۱۰۰ درصد پرواکسید هیدروژن ۲۵۰ میکرومولار همراه با اسید اوریک ۳ میلی مولار (در هیدروکسید سدیم ۱۰ میلی مولار) رسم شد. بر اساس غلظت پرواکسید هیدروژن در واکنش، آنزیم پرواکسیداز سوپسترای TMB را اکسید می‌کند که این واکنش به صورت رنگ آبی مشاهده می‌شود. در خاتمه واکنش، هیدروکلریک اسید باعث ایجاد رنگ زرد در طول موج ۴۵۰ نانومتر می‌شود. مقادیر نسبت پرواکسیدان - آنتی اکسیدان در واحدهای HK بیان شد. این واحد، در واقع یک واحد اختیاری است که بر مبنای جذب درصد پرواکسید هیدروژن در محلول استاندارد است (۲۰). به این ترتیب مقادیر PAB موجود در سرم گروه‌های آزمایشی اندازه‌گیری شدند.

ارزیابی شاخص‌های التهابی در سرم حیوانات در گروه‌های مختلف:

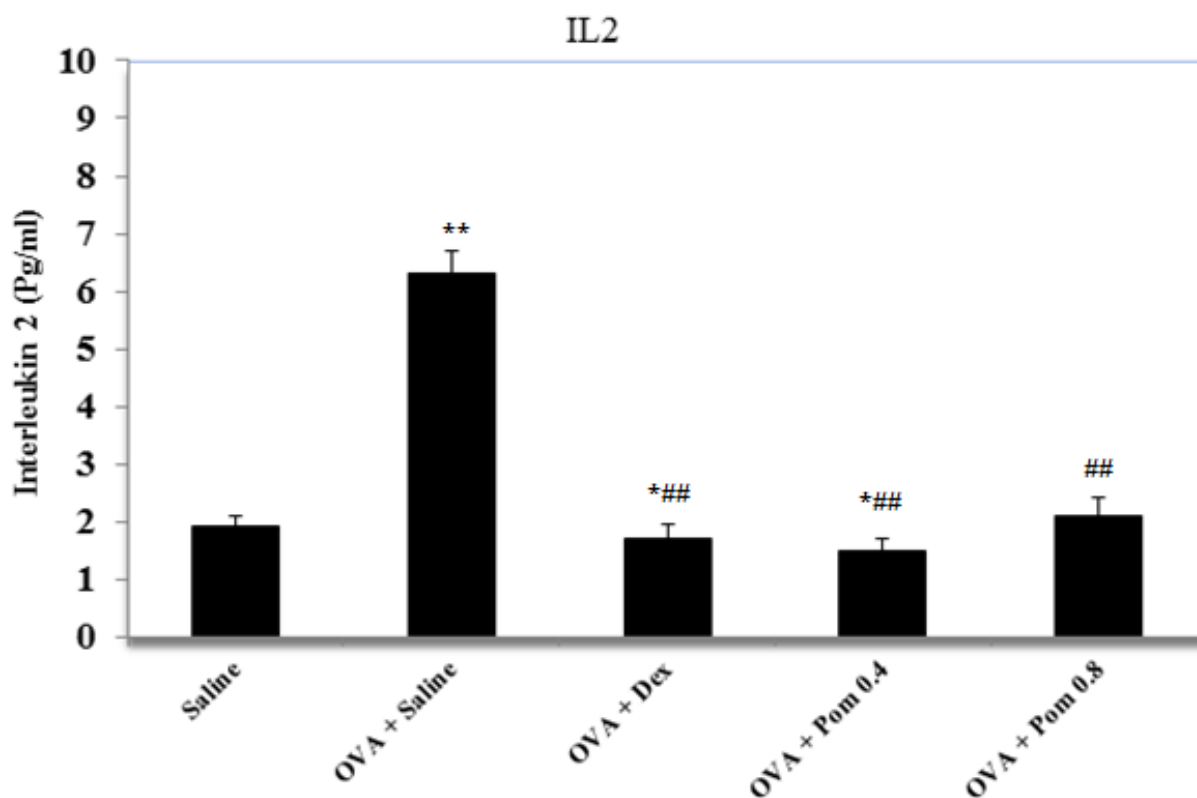
پس از القای آسم در حیوانات به منظور ارزیابی شاخص‌های التهابی شامل اینترلوکین‌های ۲، ۴ و ۵، پس از انجام پروتکل‌های درمانی در همه گروه‌ها در روز چهاردهم



نمودار ۱: مقایسه عملکرد گروه‌های آزمایشی از لحاظ سطح اتوزینوفیل خون. مقادیر به صورت میانگین ± خطای استاندارد تعریف شده‌اند. تعداد نمونه‌ها برابر با ۸ سر موش صحرایی نژاد ویستار در هر گروه بود.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.  $P < 0.05$  \*#،  $P < 0.01$  \*##- نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.

جلوگیری کرده و آن را در حد گروه سالم نگه دارد. به‌علاوه نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دریافت کنندگان پومالیدوماید و دگزامتازون وجود نداشت (نمودار ۲).

اثر پومالیدوماید بر میزان IL-2 در خون گروه‌های تحت مطالعه: یافته‌های مطالعه حاضر نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار سطح IL-2 در خون گروه آسمی نسبت به گروه دریافت‌کننده سالین است. همچنین نتایج نشان داد که پومالیدوماید در دوزهای بکار رفته در این مطالعه از افزایش اینترلوکین ۲

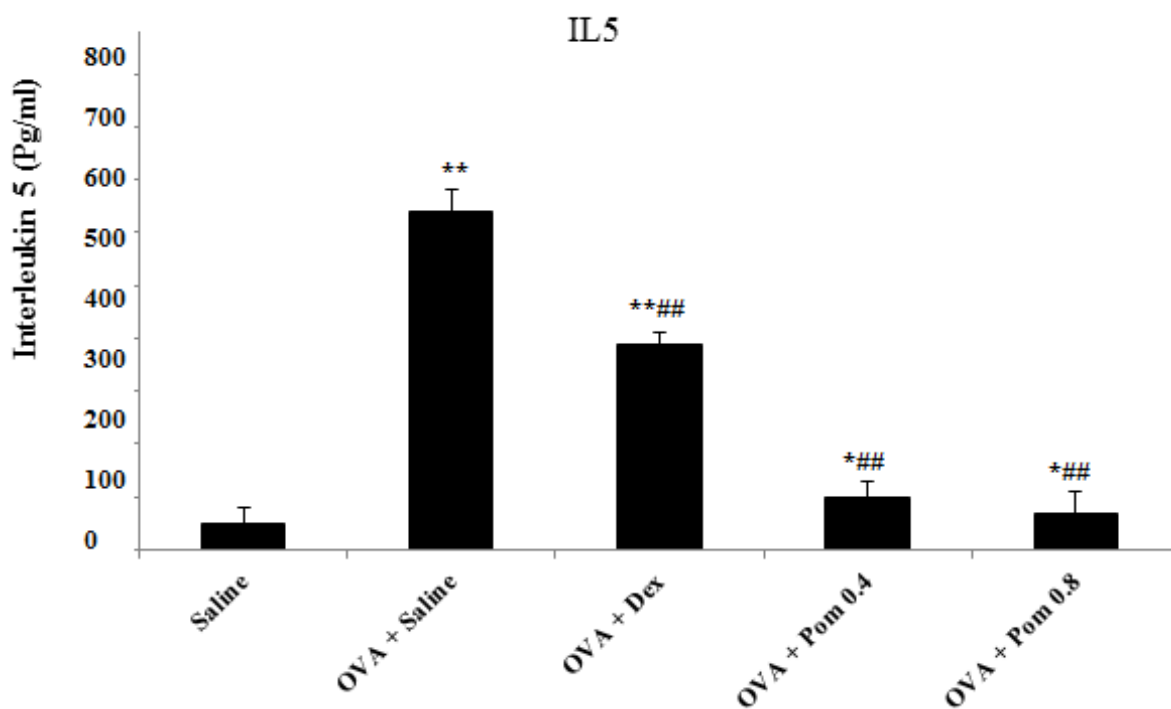


نمودار ۲: مقایسه گروه‌های آزمایشی از لحاظ سطح سرمی اینترلوکین ۲. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد تعریف شده‌اند. تعداد نمونه‌ها برابر با ۸ سر موش صحرایی نژاد ویستار در هر گروه بود.  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.  $P < 0.05$  \*،  $P < 0.01$  \*\*،  $P < 0.001$  ### نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.

افزایش میزان فاکتورهای التهاب در خون مدل حیوانی ایجاد شده است. از طرفی در همین نمودار دیده می‌شود که دوز بالاتر پومالیدوماید بیش از دوز پایین آن قادر بود از افزایش سطح IL-5 جلوگیری کند.

اثر پومالیدوماید بر میزان IL-5 در خون گروه‌های تحت مطالعه:

نمودار ۳ نشان دهنده کاهش معنی‌دار سطح IL-5 در خون گروه آسمی نسبت به گروه دریافت کننده پومالیدوماید و دگزامتازون است که در راستای نتایج فوق نشان دهنده



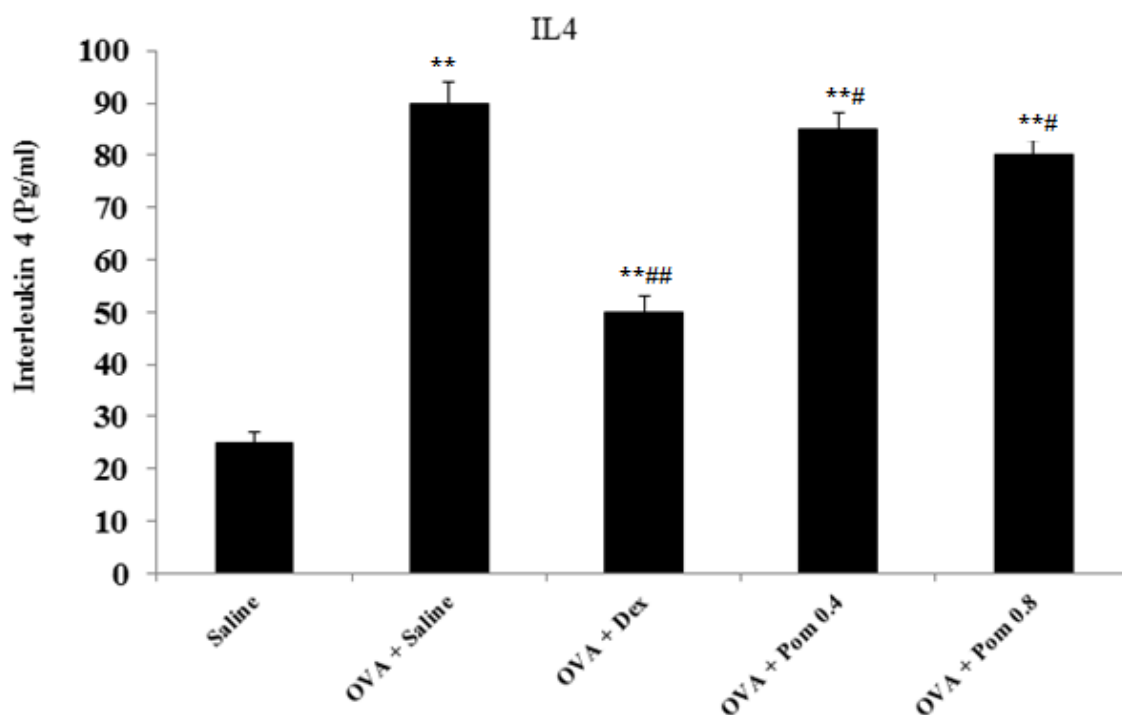
نمودار ۳: مقایسه گروه‌های آزمایشی از لحاظ سطح سرمی اینترلوکین ۵. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد تعریف شده‌اند. تعداد نمونه‌ها برابر با ۸ سر موش صحرائی نژاد ویستار در هر گروه بود.  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.  $P < 0.05$  \*،  $P < 0.01$  \*\*،  $P < 0.001$  \*\*\* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.

اثر پومالیدوماید بر میزان IL-4 در خون گروه‌های تحت مطالعه:

همچنین نتایج در نمودار ۴ نشان دهنده کاهش معنی‌دار سطح IL-4 در خون گروه آسمی نسبت به گروه دریافت‌کننده پومالیدوماید و دگزاتازون است که نشان دهنده افزایش میزان فاکتورهای التهاب در خون مدل حیوانی ایجاد شده

است. از طرفی در همین نمودار دیده می‌شود که دوز بالاتر پومالیدوماید قادر بود سطح IL-4 بیشتر کاهش دهد. کاهش سطح IL-4 توسط پومالیدوماید در مقایسه با سایر فاکتورهای التهابی کاهش کمتری داشت. و دگزاتازون در مقایسه با پومالیدوماید سطح اینترلوکین ۴ را بیشتر کاهش می‌دهد.

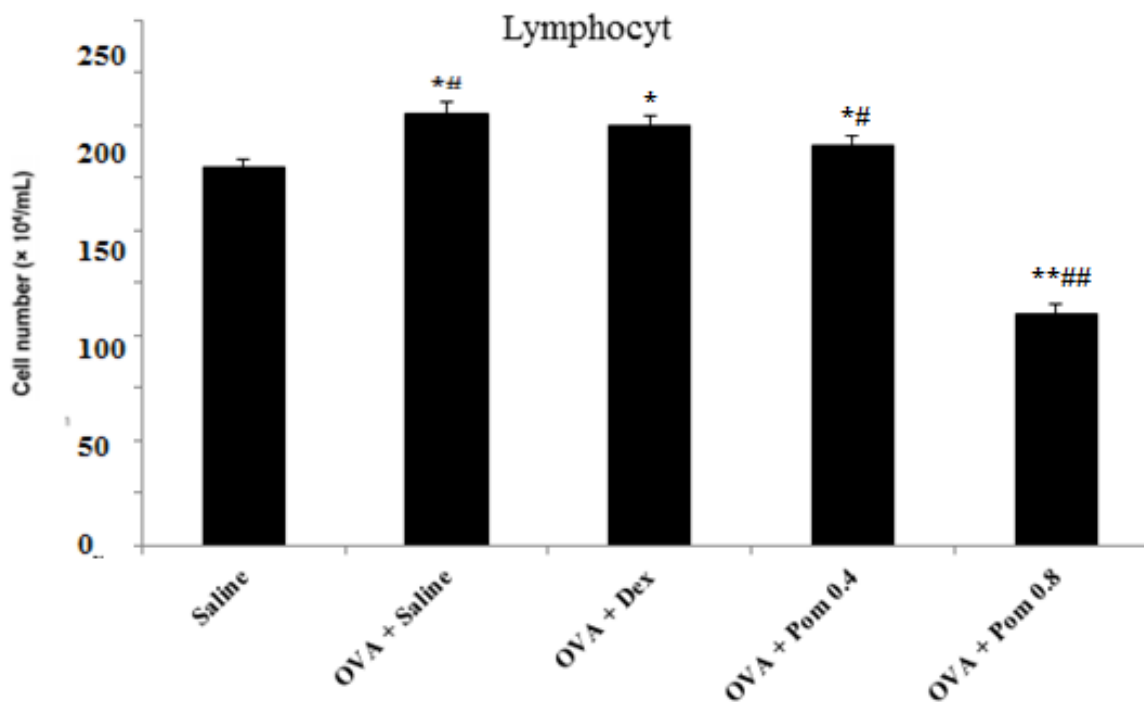




نمودار ۴: مقایسه گروه‌های آزمایشی از لحاظ سطح سرمی اینترلوکین ۴. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد تعریف شده‌اند. تعداد نمونه‌ها برابر با ۸ سر موش صحرایی نژاد ویستار در هر گروه بود.  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.  $P < 0.05$  \* - # ،  $P < 0.01$  \* - \* # # نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.

پومالیدوماید قادر بود سطح Lymphocyt بیشتر کاهش دهد. کاهش سطح Lymphocyt توسط پومالیدوماید در مقایسه با سایر فاکتورهای التهابی کاهش کمتری داشت (نمودار ۵).

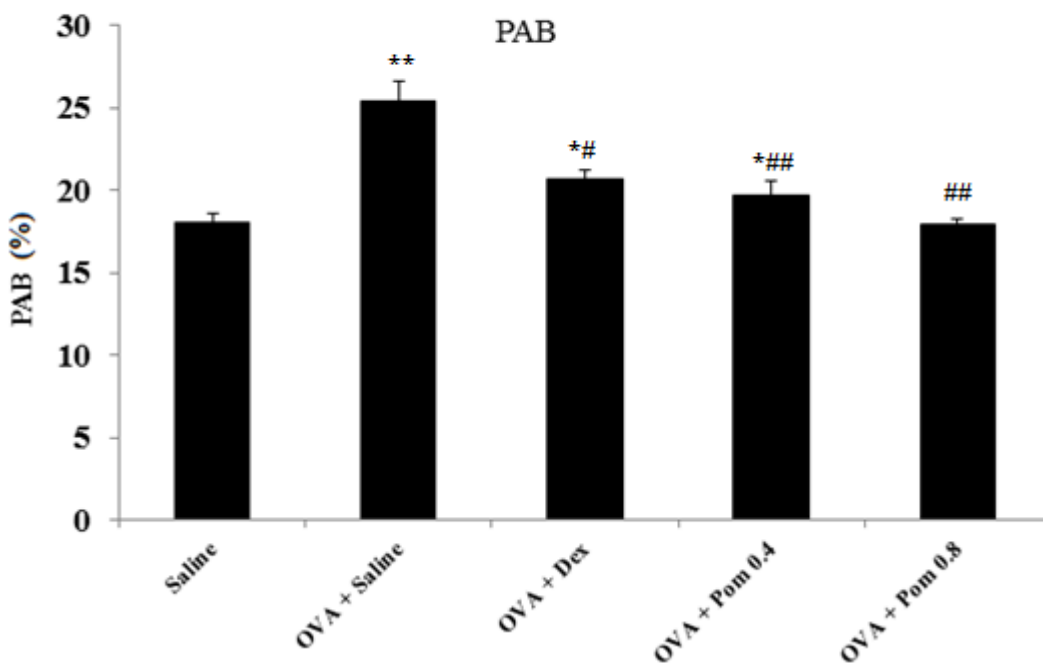
یافته‌ها نشان دهنده کاهش معنی‌دار سطح Lymphocyt در خون گروه آسمی نسبت به گروه دریافت‌کننده پومالیدوماید و دگزامتازون است که نشان دهنده افزایش میزان فاکتورهای التهاب در خون مدل حیوانی ایجاد شده است. از طرفی در همین نمودار دیده می‌شود که دوز بالاتر



نمودار ۵: مقایسه گروه‌های آزمایشی از لحاظ سطح سرمی لنفوسیت. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد تعریف شده‌اند. تعداد نمونه‌ها برابر با ۸ سر موش صحرایی نژاد ویستار در هر گروه بود.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.  $P < 0/05$  \*#،  $P < 0/01$  \*\*## نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.

ایجاد شده است. از طرفی در همین نمودار دیده می‌شود که دوز بالاتر پومالیدوماید قادر بود از افزایش سطح PAB بیشتر جلوگیری کند (جدول ۶).

همچنین نتایج نشان دهنده کاهش معنی‌دار سطح PAB در خون گروه آسمی نسبت به گروه دریافت‌کننده پومالیدوماید و دگزامتازون است که در راستای نتایج فوق نشان دهنده افزایش میزان فاکتورهای التهاب در خون مدل حیوانی



نمودار ۶: مقایسه گروه‌های آزمایشی از لحاظ سطح سرمی PAB. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد تعریف شده‌اند. و گروه نرمال به عنوان مبنا صد در صد در نظر گرفته شده است. تعداد نمونه‌ها برابر با ۸ سر موش صحرایی نژاد ویستار در هر گروه بود.  $P < 0/05$  \*#،  $P < 0/01$  \*\*### نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.

مقایسه نتایج مقادیر PAB موجود در سرم گروه‌های آزمایشی حاکی از افزایش سطح مقادیر PAB در گروه کنترل آسمی نسبت به گروه کنترل دریافت‌کننده سالیین است. همچنین در گروه‌های دریافت‌کننده پومالیدوماید، مقادیر PAB نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌دار کاهش یافته بود (جدول ۲).

جدول ۲: مقادیر PAB گروه‌های مورد مطالعه.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.  $P < 0/001$  \*\*\* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه‌های آزمایشی در مقایسه با گروه کنترل (OVA+Saline) است.

گروه	میانگین	انحراف معیار	P value
سالیین	۱۸,۳	۰,۶	$P < 0.001$
سالیین-اوبومین	۲۵,۴۳	۱,۲	-
اوبومین- دگزامتازون	۲۰,۶۴	۰,۶	$P < 0.001$
اوبومین- پومالیدوماید ۰,۴	۱۹,۶۵	۰,۹	$P < 0.001$
اوبومین- پومالیدوماید ۰,۸	۱۷,۹۲	۰,۹	$P < 0.001$

**بحث**

در این مطالعه نتایج به دست آمده نشان داد که القای بیماری در حیوانات سبب شیفت توازن پرواکسیدان-آنتی اکسیدان به سمت فاکتورهای اکسیدان و همچنین القای فاکتورهای التهابی گردید که در این رابطه نتایج با مطالعات پیشین همخوانی داشت. در مطالعه‌ای که کیانمهر و همکاران بر روی روش القای آسم توسط اوبالومین انجام دادند ایجاد مدل سبب افزایش فاکتورهای التهابی فوق الذکر شد. (۲۱) در نهایت نتیجه در ارزیابی میزان PAB در مدل آسم، افزایش این نسبت در سرم گروه کنترل دریافت کننده اوبالومین مشاهده شد که این افزایش نسبت به دیگر گروه های مورد آزمایش معنی دار بود. مطالعات پیشین حاکی از آن است که اوبالومین با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و ایجاد استرس اکسیداتیو، نقش اساسی در ایجاد مدل بیماری آسم در حیوانات بازی می‌کند. (۸)

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پومالیدوماید از شیفت پرواکسیدان-آنتی اکسیدان در گروه‌های تحت مطالعه القا شده بیماری جلوگیری می‌کند. این اثر پومالیدوماید را می‌توان به نقش آن در کاهش استرس اکسیداتیو نسبت داد. در مطالعه ای که Ming و همکاران بر روی سرکوب پانکراتیت حاد ناشی از سرولین در موش‌ها توسط پومالیدوماید انجام دادند مشخص شد که پومالیدوماید فاکتورهای التهابی و سطح رادیکال‌های آزاد و اکسیدان را کاهش داد. (۱۷)

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پومالیدوماید از افزایش فاکتورهای التهابی در گروه‌های تحت مطالعه القاشده بیماری جلوگیری می‌کند. این یافته‌ها با مطالعات پیشین نیز همخوانی دارد. در مطالعه De Keersmaecker و همکاران اثرات ایمونومودولاتوری پومالیدوماید مورد تأیید قرار گرفت و بر اساس این گزارش این دارو سطح سایتوکائینهای التهابی را کاهش داده است. (۲۲) به علاوه گزارش‌هایی از آثار تنظیم‌کنندگی سیستم

ایمنی توسط پومالیدوماید از طریق مهار فاکتور رشد هماتوپویتیک، اثر بر سلول‌های T و افزایش اریتروپوئیزیس در دسترس است که خود مؤید اثرات فوق است. (۲۳) همچنین در مطالعه‌ای که Asano و همکاران انجام دادند اثرات تالیدوماید که ساختمان و اثرات مشابه پومالیدوماید دارد بر روی آسم و التهاب ناشی از آن صورت گرفت که مشخص شد در موش‌های آسمی شده با اوبالومین تعداد ماکروفاژها، لنفوسیتها، نوتروفیلها و ائوزینوفیلها افزایش چشمگیری پیدا کردند و وقتی تالیدوماید (۳۰۰ mg.kg<sup>-1</sup>) به صورت خوراکی تجویز شد کاهش معنی‌داری در تعداد ائوزینوفیل‌ها پدیدار شد. همچنین تالیدوماید IL-5 و TNFα را در مجاری هوایی و آلئولهای موش‌های آسمی کاهش داد و مشخص شد این آنالوگ پومالیدوماید باعث مهار ras و NF.κB سیگنالینگ شد. (۲۴) همچنین در مطالعه ای که مانج و همکاران بر روی موش مبتلا به میلوما انجام دادند پومالیدوماید به‌طور معنی‌داری فاکتورهای التهابی را کاهش داد که این یافته‌ها با نتایج تحقیق ما همخوانی داشت. (۲۵)

**نتیجه‌گیری**

نتایج حاصل از این ارزیابی نشان داد که پومالیدوماید به‌عنوان یک داروی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی از شیفت تعادل پرو اکسیدان-آنتی اکسیدان به سمت افزایش شاخص اکسیدان در حیوانات آسمی جلوگیری می‌کند. همچنین پومالیدوماید از افزایش شاخص‌های التهابی شامل اینترلوکینهای ۲ و ۴ و ۵ در گروه القای مدل جلوگیری نمود.

**تشکر و قدردانی**

نویسندگان این مقاله بدین وسیله تشکر و سپاس خود را از دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، به دلیل حمایت‌های مالی اعلام می‌دارند. ضمناً نتایج این مطالعه از پایان نامه دانشجویی مقطع Ph.D با شماره ثبت ۹۷/۳۲۴ استخراج گردیده است.

## References

1. Elaidy SM, Essawy SS, Hussain MA, El-Kherbetawy MK, Hamed ER. Modulation of the IL-23/IL-17 axis by fenofibrate ameliorates the ovalbumin/lipopolysaccharide-induced airway inflammation and bronchial asthma in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2018;391:309-21.
2. Bochner BS, Rothenberg ME, Boyce JA, Finkelman F. Advances in mechanisms of allergy and clinical immunology in 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:661-7.
3. Ghosh S, Hoselton SA, Dorsam GP, Schuh JM. Eosinophils in fungus-associated allergic pulmonary disease. *Front Pharmacol* 2013;4:8.
4. Ghosh S, Hoselton SA, Schuh JM.  $\mu$ -chain-deficient mice possess B-1 cells and produce IgG and IgE, but Not IgA, following systemic sensitization and inhalational challenge in a fungal asthma model. *J Immunol* 2012;189:1322-9.
5. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006; 130:4S-12S.
6. Choi MS, Park S, Choi T, Lee G, Haam KK, Hong MC. Bee venom ameliorates ovalbumin induced allergic asthma via modulating CD4+CD25+ regulatory T cells in mice. *Cytokine* 2013; 61:256-65.
7. Antoniadis HN, Bravo MA, Avila RE, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Maxwell M, et al. Platelet-derived growth factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1990;8:1055-64.
8. Aono Y, Kishi M, Yokota Y, Azuma M, Kinoshita K, Takezaki A, et al. Role of platelet-derived growth factor in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;51:793-801.
9. Adamko D, Odemuyiwa SO, Moqbel R. The eosinophil as a therapeutic target in asthma: beginning of the end, or end of the beginning. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:227-32.
10. Ennis DP, Cassidy JP, Mahon BP. Whole-cell pertussis vaccine protects against *Bordetella pertussis* exacerbation of allergic asthma. *Immunol Lett* 2005; 97:91-100.
11. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, Clarke IA, Ashan G, Knight RD, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004;22:3269-76.
12. Koh YI, Choi S. Blood eosinophil counts for the prediction of the severity of exercise-induced bronchospasm in asthma. *Respir Med* 2002;96:120-5.
13. Chen KM, Lai SC. Biochemical and pathological evaluation of albendazole/thalidomide co-therapy against eosinophilic meningitis or meningoencephalitis induced by *Angiostrongylus cantonensis*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:264-76.
14. Streetly MJ, Gyertson K, Daniel Y, Zeldis JB, Kazmi M, Schey SA. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *Br J Haematol* 2008;141:41-51.
15. Bartlett JB, Dredge K, Dalglish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004;4:314-22.
16. Ferguson GD, Jensen-Pergakes K, Wilkey C, Jhaveri U, Richard N, Verhelle D, et al. Immunomodulatory drug CC-4047 is a cell-type and stimulus-selective transcriptional inhibitor of cyclooxygenase 2. *J Clin Immunol* 2007;27:210-20.
17. Tsai MJ, Chen C, Chen SH, Huang YT, Chiu TH. Pomalidomide suppresses cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Gastroenterol* 2011;822-33.
18. Kianmeher M, Ghorani V, Boskabady MH. Animal Model of Asthma, Various Methods and Measured Parameters: A Methodological Review. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016;15:445-65.

19. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, Clarke IA, Ashan G, Knight RD, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2004;2:3269-76.
20. Tavana S, Amini S, Hakhamaneshi MS, Andalibi P, Hajir MS, Ardalan A, et al. Prooxidant-antioxidant balance in patients with phenylketonuria and its correlation to biochemical and hematological parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29:675-80.
21. Kianmeher M, Ghorani V, Boskabady MH. Animal Model of Asthma, Various Methods and Measured Parameters: A Methodological Review. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016;15:445-65.
22. De Keersmaecker B, Fostier K, Corthals J, Wilgenhof S, Heirman C, Aerts JL, et al. Immunomodulatory drugs improve the immune environment for dendritic cell-based immunotherapy in multiple myeloma patients after autologous stem cell transplantation. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:1023-36.
23. Boder P, Stankiewicz W. Immunomodulatory properties of thalidomide analogs: pomalidomide and lenalidomide, experimental and therapeutic applications. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011;5:192-6.
24. Asano T, Kume H, Taki F, Ito S, Hasegawa Y. Thalidomide attenuates airway hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biol Pharm Bull* 2010;33:1028-32.
25. Vo MC, Yang S, Jung SH, Chu TH, Lee HJ, Lakshmi TJ, et al. Synergistic antimyeloma activity of dendritic cells and pomalidomide in a murine myeloma model. *Front Immunol* 2018; 9:1798.