Effect of Troxerutin on Oxidative Stress Induced by Myocardial Ischemia / Reperfusion in Diabetic Rats

Hatam Ahmadi [1], Homiera Hatami Nemati [2], Reza Badalzadeh
1.Assistant Professor of animal physiology, Department of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran, (Corresponding Author). Tel: 041-34422924, Email: hahmadi@cfu.ac.ir, ORCID ID: 0000-0001-5435-1920
2· Associate Professor of animal physiology, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran, ORCID ID: 0000-0003-2940-2671
3. Associate Professor of physiology, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, ORCID ID: 0000-0002-0339-5904

ABSTRACT

Background and Aim: Diabetes is one of the major risk factors for ischemic heart disease. The aim of this study was to investigate the effect of antioxidant drug troxerutin (TXR) on ischemia-reperfusion-induced myocardial injury in experimental streptozotocin-induced diabetic rats.

Materials and Methods: Male Wistar rats (250-270 g) were divided into four groups including control, troxerutin, streptozotocin and streptozotocin + troxerutin groups. Diabetes was induced in the rats by intraperitoneal injection of 50 mg / kg streptozotocin and rats were studied for 10 weeks. Rats in the streptozotocin + tezroxerotin group received troxerotin by oral gavage for 4 weeks from the 7th week onwards. The hearts of the rats in all groups were placed in the Langendrov apparatus after separation from the body and subjected to local ischemia for 30 minutes followed by reperfusion for 60 minutes. The amount of lactate dehydrogenase enzyme in coronary artery as well as the parameters of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in myocardial tissue during ischemia-reperfusion were measured using special kits.

Results: Body weight and the amount of superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzymes were significantly decreased in the diabetic rats ($P < 0.05$). Troxerutin in the streptozotocin + troxerutin group improved the levels of these enzymes to normal levels ($P < 0.05$), whereas lactate dehydrogenase level decreased in this group ($P < 0.05$).

Conclusion: In this study troxerutin reduced the severity of ischemia-reperfusion injury in the diabetic rats.

Keywords: Troxerutin, Streptozotocin, Oxidative stress, Ischemia-reperfusion
Received: Feb 16, 2020 **Accepted:** Jan 14, 2021

How to cite the article: Hatam Ahmadi, Homiera Hatami Nemati, Reza Badalzadeh. Effect of Troxerutin on Oxidative Stress Induced by Myocardial Ischemia / Reperfusion in Diabetic Rats. SJKU 2021;26(7):11-22.

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 (CCBYNC), 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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و شش / بهمن و اسفند ۱۴۰۰/۲۲-۱۱

تأثیر تروگزروتین بر استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی–خونرسانی مجدد میوکارد در موشهای صحرایی دیابتی

حاتم احمدی[۱]، حمیرا حاتمی نعمتی[۲]، رضا بدل زاده[۳]

۱. استادی‌ار فیزیولوژی جانوری، گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران، تلفن ثابت: ۳۴۴۲۲۹۲۴-۰۴۱، پست الکترونیک:hahmadi@cfu.ac.ir ، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۵۴۳۵-۱۹۲۰

۲. دانش‌ی‌ار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۲۹۴۰-۲۶۷۱

۳. دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۰۳۳۹-۵۹۰۴

چکیده

زمینه و هدف: دیابت یکی از عوامل اصلی افزاینده ریسک بیماری ایسکمی قلب است. هدف از این مطالعه بررسی اثر داروی تروگزروتین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی بر آسیب ناشی از ایسکمی- خونرسانی مجدد میوکارد در موش صحرایی دیابتی تجربی ناشی از تزریق استرپتوزتوسین است.

مواد و روش‌ها: موشهای نر نژاد ویستار (۲۵۰-۲۷۰ گرم) به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه تروگزروتین، گروه استرپتوزتوسین و گروه استرپتوزتوسین+ تزروگزروتین. دیابت در رتها با تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم استرپتوزوتوسین القاء شد و رتها به مدت۱۰ هفته مورد مطالعه قرار گرفتند. موشهای گروه استرپتوزتوسین+ تزروگزروتین از هفته هفتم به بعد، داروی تروگزروتین را به صورت گاواژ خوراکی به مدت ۴ هفته دریافت کردند. قلب رتهای تمامی گروهها بعد از جدا شدن از بدن، در دستگاه لانگندروف قرار داده شد و بعد از اعمال ایسکمی به مدت ۳۰ دقیقه، بلافاصله به مدت۶۰ دقیقه جریان خون مجدد برقرار شد. مقدار آنزیم لاکتات دهیدروژناز در جریان خون کرونری و نیز پارامترهای سوپراکسید دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در بافت میوکارد تحت ایسکمی- رپرفیوژن با استفاده از کیتهای ویژه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: وزن بدن و مقدار آنزیم‌های سوپراکسید دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در موشهای دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرد ($P<0.05$). تروگزروتین در گروه استرپتوزتوسین+ تزروگزروتین، موجب بهبودی مقدار این آنزیم ها به مقادیر طبیعی شد ($P<0.05$)، درصورتیکه مقدار لاکتات دهیدروژناز در این گروه کاهش یافت ($P<0.05$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که تروگزروتین شدت آسیب ناشی از ایسکمی– رپرفیوژن جریان خون میوکارد موشهای صحرایی دیابتی را کاهش می‌دهد.

کلمات کلیدی: تروگزروتین، استرپتوزتوسین، استرس اکسیداتیو، ایسکمی- رپرفیوژن

وصول مقاله:۹۸/۱۱/۲۷ اصلاحیه نهایی: ۹۹/۱۰/۲ پذیرش:۹۹/۱۰/۲۵

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11] [Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

مقدمه

از نظر بالینی، ایسکمی قلبی یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان به حساب می‌آید. راهکارهای درمانی برای محافظت از ایسکمی میوکارد به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. طی سه دهه گذشته، درمان با خون‌رسانی مجدد (رپرفیوژن) عروق کرونر در درمان و مدیریت انفارکتوس حاد میوکارد (Acute Myocardial Infarction, AMI) رایج شده است(۱). با وجود اینکه رپرفیوژن خون به عنوان راهکاری مفید برای درمان و بهبود وضعیت سندرم حاد عروق کرونر، به خصوص انفارکتوس حاد میوکارد در نظر گرفته شده است؛ اما پرفیوژن خون به عنوان شمشیری دو لبه معرفی شده است؛ زیرا ممکن است طیفی از آسیب های ناشی از پرفیوژن خون منجر به تشدید و مضاعف شدن آسیب ناشی از ایسکمی شود(۳,۲۲). ایسکمی مغزی و بدنبال آن رپرفیوژن جریان خون، شرایطی پاتولوژیک در سیستم عصبی است که معمولاً باعث هیپوکسی مغزی، انفارکتوس یا سکته مغزی می‌شود(۴). آسیب ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن جریان خون ممکن است به انفارکتوس میوکارد، آریتمی قلبی و اختلال در انقباض منجر شود (۵). برخی از عوامل مانند استرس اکسیداتیو، اتوفاژی، افزایش کلسیم خارج سلولی، التهاب و اختلال عملکرد میتوکندری در روند پاتولوژیک ناشی از آسیب ایسکمی- رپرفیوژن میوکارد نقش دارند(۳). استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین اختلالات ناشی از آسیب رپرفیوژن است که عمدتا ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن است (۶). همچنین ایسکمی- رپرفیوژن می‌تواند با افزایش تولید رادیکالهای آزاد، موجب القاء پراکسیداسیون لیپیدی و مرگ سلولی شود(۷)؛ بنابراین داروهایی که پروسه‌های پاتولوژیک را هدف قرار دهند، می‌توانند در صدمات ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن مؤثر باشند. برخی مطالعات نشان داده که هیپرگلیسمی در بیماران دیابتی می‌تواند موجب تشدید وخامت سندرم حاد عروق کرونر شود (۹ و ۸). ٪۶۵ از مرگ و میر در افراد مبتلا به دیابت ناشی از بیماریهای قلبی و سکته مغزی است(۱۰). همچنین گزارش شده که ۲۵ تا ۵۰ درصد مرگ و میرها در بیماران مبتلا به AMI در افرادی بوده که هم زمان مبتلا به هیپرگلیسمی هم بوده اند(۱۱). دیابت و هیپرگلیسمی باعث التهاب سیستمیک، اختلال عملکرد اندوتلیال و تشدید ایجاد لخته خون می‌شود (۱۰). در بیماران دیابتی، پاسخ التهابی به ایسکمی- رپرفیوژن به دلیل نقش تحریک کننده دیابت در تجمع لکوسیت ها و فعال سازی چسپندگی مولکولها و سیتوکین‌ها تشدید می‌شود(۱۲).

استرپتوزتوسین(Streptozotocin, STZ) به عنوان یک آنتی بیوتیک، دارویی شناخته شده است که با نکروز و تخریب سلول های بتای پانکراس، به منظور القاء دیابت نوع ۱ در حیوانات آزمایشگاهی استفاده فراوان دارد(۱۲ و ۱۱). استرپتوزوتوسین از طریق ناقل گلوکز۲ وارد سلول‌های بتای پانکراس شده و با ایجاد رادیکال‌های آزاد، موجب تکه تکه شدن DNA این سلول ها و در نتیجه کاهش انسولین و افزایش قند خون می‌شود (۱۵).

تروگزروتین(Troxerutin, TXR) معروف به ویتامین P4، فلاونوئیدی طبیعی است که در چای، قهوه، دانه های غلات و انواع میوه ها و سبزیجات وجود دارد (۱۶) و دارای اعمال مهم آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و نیز فعالیت ضد توموری و ضد آپوپتوزی است(۱۷). همچنین تروگزروتین در بهبود عملکرد مویرگی و کاهش شکنندگی دیواره مویرگی نقش دارد (۱۸).گزارش شده که تزریق داخل صفاقی تروگزروتین موجب کاهش آسیب مغزی ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن می‌شود(۴). تروگزروتین در برابر آسیب مجدد جریان خون میوکارد دیابتی اثر محافظتی دارد (۱۹). با توجه به اهمیت موضوع، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تروگزروتین بر آسیب ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن جریان خون در قلب جدا شده موشهای صحرایی دیابتی انجام شد.

مواد و روش‌ها

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

حیوانات و داروهای مورد استفاده:

موشهای صحرایی نر با محدوده وزن بدنی۲۷۰- ۲۵۰ گرم، در اتاق حیوانات با دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتیگراد و تنظیم نور با دوره‌ی تاریکی- روشنایی۱۲ساعته (روشنایی از ساعت ۷صبح) نگهداری می‌شدند. هنگام کار با رتها موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد (کد تصویب۲۲۵۲۹۵۴). علت انتخاب موش های نر، ساده‌تر بودن سیستم هورمونی و نیز تداخل کمتر هورمون‌های جنسی با داروها بود. ایجاد نکروز سلول‌های بتای پانکراس و القاء دیابت توسط استرپتورتوسین در حیوانات آزمایشگاهی، به دو روش تجویز دوز پایین دارو در چند مرحله و یا استفاده از تک دوز بالای این دارو ایجاد می شود (۲۰). در این مطالعه، موشهای صحرایی نر با تزریق داخل صفاقی تک دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین، طی ۴۸ ساعت به دیابت نوع ۱ مبتلا می-شدند(۱۴).۷۲ ساعت بعد از القای دیابت، نمونه‌گیری خون با خراش مختصر به دم رتها به منظور اندازه گیری میزان قند خون با استفاده از دستگاه گلوکومتر(Boehringer Mannheim Indianapolis,IN) صورت می‌گرفت. حیوانات با سطح قند خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز به عنوان رت دیابتی در نظر گرفته شدند(۲۱). رتهایی که با وجود تزریق استرپتوزوتوسین، دیابت ایجاد نشده نبود از گروه خارج و با رت دیابتی جایگزین می‌شدند. زمان مطالعه بر روی گروههای آزمایشی ۱۰ هفته بود. پس از ۶ هفته، گروههای درمانی دریافت‌کننده تروگزروتین(۹۸,۷۶٪ Baoji Fangsheng، چین)، ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در آب مقطر در روز از این دارو را به مدت ۴ هفته با لوله گاواژ به موازات کام رت دریافت کردند. دوز ۱۵۰ میلی-گرم بر کیلوگرم داروی تروگزروتین بر پایه مطالعات دیگر محققین انتخاب شد(۲۲ و ۱۶).

گروهبندی

رتهای نر به طور تصادفی به ۴ گروه ۷ تایی تقسیم و به مدت ۱۰ هفته مورد بررسی قرار گرفتند: ۱- گروه کنترل که هیچ دارویی دریافت نکردند. ۲- گروه تروگزروتین که به مدت ۴ هفته قبل از جراحی، دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز داروی تروگزروتین را از طریق گاواژ دریافت کردند. ۳- گروه دیابتی که۱۰ هفته قبل از جراحی با تزریق داخل صفاقی تک دوز ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم استرپتوزوتوسین دیابتی شده بودند. ۴-گروه دیابتی+ تروگزروتین که ۱۰ هفته قبل از جراحی با تزریق استرپتوزتوسین داخل صفاقی تک دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین دیابتی شده بودند و از هفته هفتم به بعد، دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز تروگزروتین را به مدت ۴ هفته از طریق گاواژ دریافت کردند.

پس از ۱۰ هفته، همه رتها بعد از تزریق داخل صفاقی۵۰۰ واحد در میلی‌لیتر هپارین، با تزریق داخل‌صفاقی۶۰ میلی-گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین بیهوش شدند. قلب حیوانات پس از باز کردن قفسه سینه، به سرعت خارج و در دستگاه قلب ایزوله لانگندروف منتقل شد. شریانهای کرونر قلب جانور در شرایط فشار ثابت ۷۵-۸۰ میلی‌مترجیوه و دمای۳۷ درجه سانتی‌گراد توسط محلول پرفیوژن کربس-هنسلیت (محلولی با غلظت یون‌های مشابه یون‌های موجود در پلاسما مشروب می‌شد که به قلب ایزوله لانگندرف مشهور است(۲۴ و۲۳). به منظور ایجاد ایسکمی و انفارکتوس میوکارد، شریان کرونری نزولی قدامی چپ(Left Anterior Descending, LAD) قلب رتهای تمامی گروهها، به مدت ۳۰ دقیقه از ابتدای آن توسط نخ سیلک ۰/۴ بسته می‌شد. سپس با باز کردن نخ به مدت ۶۰ دقیقه، قلب ایزوله تحت رپرفیوژن قرار می‌گرفت. در ادامه، بخشی از عضله بطنی که تحت ایسکمی و رپرفیوژن قرار گرفته بود، جدا و به منظور بررسی پارامترهای آسیب میوکارد قلبی در دمای ۸۰- نگهداری می‌شد. کاهش فعالیت قلب ایزوله بر روی دستگاه و نیز سقوط فوری در جریان خون کرونری بعنوان شاخص انسداد مؤثر عروق کرونر در نظر گرفته می‌شود.

مطالعات بیوشیمیایی:

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

۱۰ دقیقه بعد از رپرفیوژن، جریان خون کرونری برای اندازه گیری آنزیم لاکتات دهیدروژناز (Lactate Dehydrogenase, LDH) نمونه‌برداری شد. غلظت LDH بر حسب واحد در لیتر در جریان کرونری با استفاده از کیت مربوطه (پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری و به عنوان شاخصی از آسیب سلولی در نظر شد. برای اندازه-گیری سطوح آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی، تقریباً ۰/۵ گرم از بافت بطنی تحت آسیب ایسکمی- رپرفیوژن برداشته و هموژنیزه می‌شد. بافت هموژنیزه در دمای ۴ درجه سانتیگراد در دورrpm ۱۰۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. محلول رویی از بافت هموژنیزه شده خارج و به سرعت در دمای۸۰- درجه سانتی‌گراد برای تعیین سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اندازه‌گیری می‌شد(۲۵). میزان آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (Super Oxide Dismutase, SOD)با استفاده از کیت تجاری مدلDelmas-Bevviex و آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase, GPx)با استفاده از روش پاگلیا و والنتین (Paglia and Valentin) تعیین می‌شد(۲۶).

آنالیز آماری:

سنجش مقدارLDH و میزان فعالیت آنزیمهای آنتی-اکسیدانی GPx وSOD در بین گروههای مختلف به کمک آزمون ANOVA یک طرفه با استفاده از نرم افزار SPSS-16 استفاده می‌شد. بعد از معنی‌دار بودن تفاوتها، برای مقایسه تفاوت گروههای آزمایشی از آزمون post hoc Tukey استفاده می‌شد. مقدار معنی‌دار P<۰/۰۵ برای معنی‌دار بودن تفاوت گروه‌ها در نظر گرفته شد. نمودارها از طریق نرم افزار Excel۲۰۱۰ رسم گردید.

یافته‌ها

تحلیل واریانس یک‌طرفه و post hoc Tukey نشان داد که تزریق درون صفاقی دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تروگزروتین، ۴ هفته قبل از جراحی، تغییری معنی‌دار در پارامترهای وزن بدن (طرف چپ شکل۱، P>۰/۰۵) و گلوکز خون (طرف چپ شکل۲، P>۰/۰۵) رت‌های دریافت کننده این دارو نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد. همچنین اعمال تروگزروتین تغییری معنی‌دار در مقدار LDH جریان خون کرونری قلب ایزوله (طرف چپ شکل ۳، P>۰/۰۵) و نیز مقدار آنزیم‌های آنتی اکسیدانیSOD - (طرف چپ شکل ۴، P >۰/۰۵) و GPx (طرف چپ شکل ۵، P>۰/۰۵) در میوکارد قلب ایجاد نکرد. نتایج تحقیق نشان داد که تجویز دوز بکاررفته تروگزروتین به تنهایی اثری پیشگیرانه بر پارامترهای مرتبط با آسیب های سلولی و بافتی بیماران با ریسک بالای ایسکمی-جریان خون کرونری ندارد.

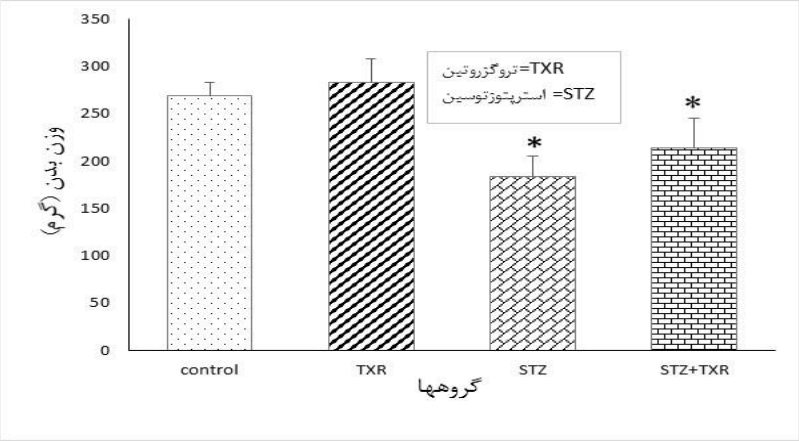
همچنین نتایج تحقیق نشان دارد که اعمال داخل صفاقی تک دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین ۱۰ هفته قبل از جراحی و القاء ایسکمی -رپرفیوژن ناحیه‌ای در قلب ایزوله، موجب کاهش معنی‌دار وزن بدن موشهای صحرایی نسبت به گروه کنترل شده (وسط شکل ۱، P <۰/۰۵) و با افزایش قند خون این گروه از رتها درمقایسه با گروه کنترل باعث دیابتی کردن آنها می‌شود (وسط شکل ۲، P <۰/۰۵). همچنین تجویز داخل صفاقی استرپتوزنوسین موجب کاهش میزان آنزیم‌های آنتی اکسیدانیSOD (وسط شکل۴، P < ۰/۰۵- ۰) و GPx (وسط شکل ۵، P < ۰/۰۵) بافت میوکارد تحت ایسکمی- رپرفیوژن نسبت به گروه کنترل شد، درصورتیکه تغییری در میزان آنزیم LDH ایجاد نکرد (وسط شکل۳، P>۰/۰۵). نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز دوز بکار رفته استرپتوزتوسین در موشهای صحرایی با کاهش وزن و نیز دیابتی کردن آن‌ها موجب تشدید آسیبهای بافتی و سلولی ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن می‌شود که به صورت افزایش پارامترهای استرس اکسیداتیو دیده می‌شود.

بررسی تداخل اثر داروها نشان داد که تزریق داخل صفاقی دوز۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تروگزروتین به مدت ۴ هفته قبل از جراحی در گروه موشهای صحرایی دریافت کننده تروگزروتین+ استرپتوزتوسین، موجب کاهش وزن بدن

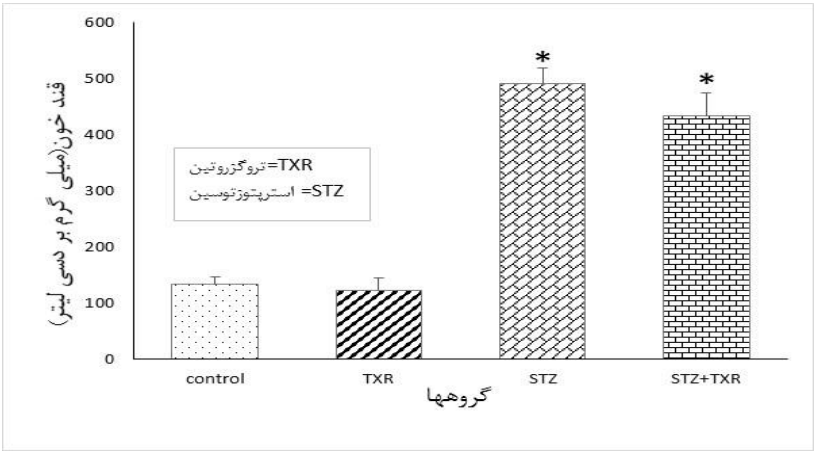
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

(طرف راست شکل۱، P< ۰/۰۵) و افزایش قند خون آن‌ها نسبت به گروه کنترل شد (طرف راست شکل۲، P<۰/۰۵). همچنین مقدار آنزیمهای آنتی اکسیدانی SOD (طرف راست شکل۴، P<۰/۰۵) و GPx (طرف راست شکل ۵، P<۰/۰۵) بافت میوکارد تحت ایسکمی- رپرفیوژن درگروه رتهای تروگزروتین + استرپتوزتوسین نسبت به گروه رتهای دیابتی افزایش و مقدار LDH آن‌ها نسبت به گروه دریافت-کننده استرپتوزتوسین کاهش یافت (طرف راست شکل ۳، P< ۰/۰۵). نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز تروگزروتین، اگرچه قادر به بهبودی و تعدیل میزان آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی و نیز آنزیم LDH در گروه تروگزروتین+ استرپتوزتوسین نسبت به گروه رتهای دیابتی می‌شود؛ اما احتمالاً به دلیل دیگر آسیب‌های سلولی و بافتی ناشی از تجویز استرپتوزتوسین، قادر به بهبودی وزن و مقدار قند خون موشهای صحرایی این گروه نشد.



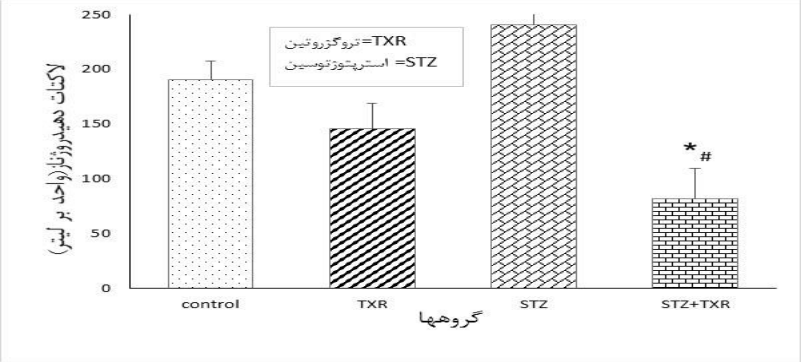
شکل ۱: تأثیر استرپتوزتوسین، تروگزروتین و برهم کنش اثر آنها بر وزن بدن موشهای صحرایی. داده ها به صورت میانگین ± SEM بیان شده اند (علامت * بیانگر P < ۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل است).



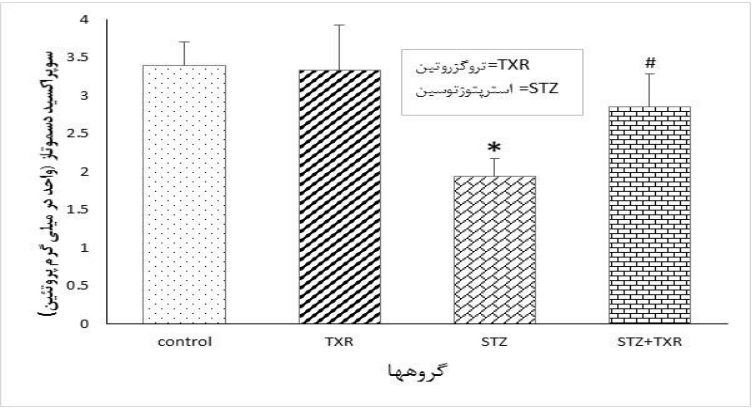
شکل ۲: تأثیر استرپتوزتوسین، تروگزروتین و برهم کنش اثر آنها بر مقدار قند خون موشهای صحرایی. داده ها به صورت میانگین ± SEMبیان شده اند (علامت * بیانگر P < ۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل است).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

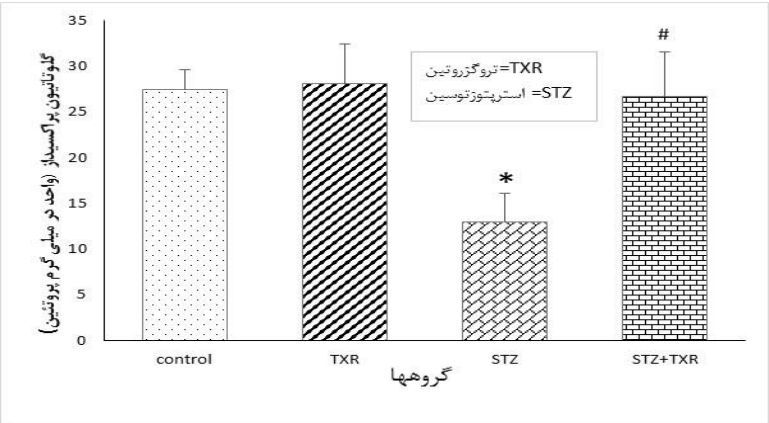
[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]



شکل۳: تأثیر استرپتوزتوسین، تروگزروتین و برهم کنش اثر آن‌ها بر مقدار LDH جریان خون کرونری قلب تحت ایسکمی- رپرفیوژن. داده ها به صورت میانگین SEM ± بیان شده اند (علامت * بیانگر P < ۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل و# بیانگر P < ۰/۰۵ نسبت به گروه دریافت کننده استرپتوزتوسین است).



شکل۴: تأثیر استرپتوزتوسین، تروگزروتین و برهم کنش اثر آنها بر مقدار آنزیم SOD بافت میوکاد تحت ایسکمی- رپرفیوژن. داده ها به صورت میانگین SEM ± بیان شده اند (علامت * بیانگر P < ۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل و# بیانگر P < ۰/۰۵ نسبت به گروه دریافت کننده استرپتوزتوسین است).



شکل۵: تأثیر استرپتوزتوسین، تروگزروتین و برهم کنش اثر آنها بر مقدار آنزیم GPX بافت میوکاد تحت ایسکمی- رپرفیوژن. داده ها به صورت میانگین SEM ± بیان شده اند (علامت * بیانگر P < ۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل و# بیانگر P < ۰/۰۵ نسبت به گروه دریافت کننده استرپتوزتوسین است).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق درون صفاقی دوز بکار رفته استرپتوزتوسین، با القاء دیابت نوع ۱ در موشهای صحرایی نر موجب کاهش وزن بدن، افزایش قند خون و نیزکاهش فعالیت آنزیم های آنتی‌اکسیدانیSOD و GPx شده و درنتیجه در تشدید اثرات ناشی از آسیب ایسکمی مقطعی و برقراری مجدد جریان خون در میوکارد قلب مؤثر است. تجویز خوراکی تروگزروتین به تنهایی اثری پیشگیرانه بر پارامترهای مرتبط با آسیب های ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن جریان خون کرونری ندارد. مطالعه بر روی برهم‌کنش داروها در این تحقیق نشان داد که تروگزروتین دارای اثرات محافظتی در آسیب میوکارد ناشی از ایسکمی مقطعی-رپرفیوژن در قلب جدا شده از موش صحرایی دیابتی است. تجویز تروگزروتین باعث کاهش سطح لاکتات دهیدروژناز، به عنوان شاخصی از آسیب سلولی و با افزایش میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SODو GPx ، باعث بهبودی شاخص‌های استرس اکسیداتیو در موشهای صحرایی دیابتی می‌شود.

تزریق تک دوز ۵۰mg/kg استرپتوزوتوسین با تخریب سلولهای بتای پانکراس، می‌تواند دیابت نوع یک مزمن ایجاد کند. دیابت به مدت کمتر از ۴ هفته به عنوان مدل تجربی دیابت حاد و بیش از ۴ هفته به عنوان مدل دیابت مزمن در نظر گرفته شده است (۵). نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق داخل صفاقی تک دوز۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم استرپتوزوتوسین موجب کاهش وزن بدن و افزایش قند خون در رتها می‌شود. نتایج این تحقیق با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد.گزارش شده که مصرف دوز پایین استرپتوزتوسین موجب افزایش قابل توجهی در سطح گلوکز خون می‌شود(۲۷). همچنین اعمال استرپتوزتوسین در این مطالعه باعث کاهش میزان آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی SODو GPx در قلب ایزوله تحت ایسکمی- رپرفیوژن موش‌های صحرایی می‌شود. مرگ ومیر ناشی از انفارکتوس حاد میوکارد در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد غیر دیابتی تقریباً دو برابر است (۲۸). پاتوژنز کاردیومیوپاتی دیابتی (Dilated Cardio Myopathy, DCM) پیچیده است و افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از اختلال در متابولیسم گلوکز ممکن است یکی از کلیدهای اصلی DCM باشد(۲۹). علائم کاردیومیوپاتی، بیماری عروق کرونری و هیپرتانسیون در بیماران دیابتی مقاوم به انسولین بیشتر گزارش شده است(۳۰). افزایش مقدار گونه‌های فعال اکسیژن(Reactive Oxygen Species , ROS) در بیماران دیابتی ممکن است با تجمع کلاژن بین سلول‌های میوسیتی، اثری مخرب بر لیپیدهای غشایی و تخریب فیبروتیک کاردیومیوسیتی داشته باشد(۳۱) و نیز موجب بروز پاسخ التهابی شود(۳۲). افزایش قند خون ممکن است سطح ROS را در میوسیتهای قلبی افزایش دهد و مقدار زیاد ROS باعث القاء استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی، منجر به تولید میوکاردیوپاتی دیابتی سیتوتوکسیک می‌شود(۳۳۳۳).آسیب ایسکمی میوکارد در موشهای صحرایی دیابتی به مدت ۱۰ هفته در مطالعه حاضر با مطالعات قبلی همخوانی دارد. طول مدت دیابت کمتر از ۲ هفته، حساسیت قلب به آسیب ایسکمیک را کاهش می-دهد، در صورتی که افزایش مدت دیابت به بیش از ۴ هفته باعث افزایش حساسیت و در نتیجه آسیب پذیری به ایسکمی- رپرفیوژن می‌شود(۳۴).

همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تروگزروتین در روز با لوله گاواژ به مدت ۴ هفته قبل از جراحی، بر هیچکدام از پارامترهای وزن بدن، قند خون و نیز پارامترهای مرتبط با آسیب سلولی و بافتی در قلب ایزوله تحت ایسکمی- رپرفیوژن در موشهای صحرایی اثر معنی‌دار ندارد. نتایج حاصل از تزریق تزروگزروتین بر قند خون در این مطالعه با نتایج برخی از مطالعات قبلی همخوانی دارد. گزارش شده در رت‌های مبتلا به رتینوپاتی، تزریق درون صفاقی تروگزروتین تأثیری معنی‌دار روی قند خون و وزن بدن ندارد (۱۳). همچنین در تناقض با یافته‌های این تحقیق، گزارش شده که اعمال تروگزروتین به مدت

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

۲۰ هفته در موش های دارای رژیم غذایی با کلسترول بالا، موجب کاهش سطح گلوکز خون می‌شود(۳۵). تفاوت مدت زمان تجویز تزروگزروتین در تحقیق حاضر(۴ هفته) با مطالعه قبلی(۲۰ هفته)، ممکن است از دلایل عدم همخوانی نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه قبلی باشد. دوز بکار رفته تروگزروتین به صورت درون صفاقی، در مطالعه حاضر تأثیری بر سلول‌های بتای پانکراس نداشته است.

از دیگر نتایج این مطالعه در مورد تداخل اثر تروگزروتین و استرپتوزتوسین نشان داد که تزریق داخل صفاقی تروگزروتین می‌تواند با بهبود وزن بدن و افزایش فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی SOD و GPX و نیز با کاهش انتشار لاکتات دهیدروژناز، شدت آسیب‌دیدگی ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن میوکارد در موشهای صحرایی دیابتی را کاهش دهد. برهم‌کنش تروگزروتین با داروهای دیگر در مطالعات قبلی مورد بررسی صورت گرفته است. تجویز تروگزروتین در حیوانات تیمار شده با D-Galactose به طور معنی‌داری فعالیت آنتی اکسیدانی SOD، CAT و GPX را در مقایسه با D-gal تنها افزایش داد(۲۲). برهم-کنش اثر استرپتوزتوسین و برخی از داروهای با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی در مطالعات دیگر بررسی شده است. درمان با کورکومین یا آنالوگهای آن می‌تواند برخی از نارساییهای قلبی ناشی از دیابت ناشی از استرپتوزتوسین، از جمله متابولیسم گلوکز، استرس اکسیداتیو و فیبروز میوکارد را بهبود ببخشد(۳۶۳۷). همچنین تداخل اثر استرپتوزتوسین و تروگزروتین در دیگر اندامهای بدن بررسی شده است. نتایج مطالعه بر روی رتهای دچار رتینوپاتی بیانگر آن است که اعمال آنتی اکسیدان قوی مانند تروگزروتین در مراحل اولیه رتینوپاتی ناشی از تزریق استرپتوزتوسین مفید است(۱۳). همچنین تروگزروتین دارای اثرات آنتی‌آریتمی در قلب رتهای دیابتی است(۳۶). تأثیر محافظتی تروگزروتین ممکن است به فعالیت آنتی‌اکسیدانی این بیوفلاونوئید در پاکسازی و مهار تولید زیاد رادیکالهای آزاد و نیز فعالیت ضد التهابی آن مرتبط باشد(۳۷). در زمینه آسیب ایسکمی-رپرفیوژن میوکارد، تروگزروتین از طریق مسیر PI3K / Akt و با کاهش فعالیت GSK-3β و متعاقباً کاهش آپوپتوز، در برابر آسیب مجدد جریان خون میوکارد دیابتی اثر محافظتی دارد. (۱۹).

نتیجه‌گیری

بر پایه نتایج حاصل از این پژوهش می‌توان چنین بیان داشت که دیابت مزمن القایی ناشی از تزریق داخل صفاقی استرپتوزتوسین در موشهای صحرایی، ضمن اثرات نامناسب بر وزن بدن و قند خون جانور، می‌تواند با کاهش فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی و بروز استرس اکسیداتیو، در تشدید آسیب میوکارد قلب تحت ایسکمی- رپرفیوژن نقش داشته باشد. فعال‌سازی سیستم آنتی‌اکسیدانی میوکارد و پیشگیری از استرس اکسیداتیو نقش مهمی در این مطالعه داشت. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز تروگزروتین، با کاهش پارامترهای استرس اکسیداتیو (بهبود فعالیت آنزیم-های آنتی‌اکسیدانیSOD وGPX) در رتهای دیابتی القاء شده از مصرف تجویز استرپتوزتوسین، می‌تواند به عنوان دارویی احتمالی در پیشگیری و درمان آسیب های ناشی از ایسکمی – رپرفیوژن جریان خون در افراد دیابتی مورد مطالعات بیشتر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تبریز بابت حمایت مالی و تأمین اعتبار جهت انجام طرح پایان نامه(با کد تصویب شده ۲۲۵۲۹۵۴) قدردانی می‌گردد. هیچگونه تعارض منافع توسط نویسندگان برای انتشار این مقاله وجود ندارد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

منابع

1.Moensa A.L, Claeysa M.J, Timmermansb J.P, Vrintsa C.J. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process . Int J Cardiol.2005; 100: 179 – 190.

2.Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a meta–analysis. Stroke. 2009; 40:2438–2441.

3.Yellon DM, Baxter GF. Protecting the ischemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality? Heart. 2000;83(4):381 –7.

4.Sui R, Zang L, Bai Y. Administration of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by down-regulating caspase molecules. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019; 15:2345-2352.

5.Ferdinandy P, Schulz R, Baxter G. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial
ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. Pharmacol Rev. 2007;59: 418-458.

6.Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. Am. J. med. 2000;109(4): 315-323.

7. Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND.Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2014. Diabetes Care. 2019;42(12):2307-2314.

8.Ding XS, Wu SS, Chen H, Zhao XQ, Li HW. High admission glucose levels predict worse short-term clinical outcome in non-diabetic patients with acute myocardial infraction: a retrospective observational study. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):163-174.

9.Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, Mcguire DK, Goyal A. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. Am Heart J. 2014;168(4):466–470.

10.Yumei Ye, Perez-Polo JR, Aguilar D , Birnbaum Y .The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia–reperfusion injury. Basic Res Cardio .2011;106:925–952.

11.Mansour AA, Wanoose HL. Acute phase hyperglycemia among patients hospitalized with acute coronary syndrome: prevalence and prognostic significance. Am J Cardiol. 2014;114(12):1789–1793.

12. Badalzadeh R, Azimi A, Alihemmati A, Yousefi B, Chronic Type-I diabetes could not impede the anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of combined postconditioning with ischemia and cyclosporine A in myocardial reperfusion injury. J Physiol Biochem. 2017;73(1): 111-120.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

13. Chung HK, Choi SM, Kwak HH, Ahn BO, et al. Efficacy of troxerutin on streptozotocin-induced rat model in the early stage of diabetic retinopathy. Arzneim Forsch Drug Res. 2005; 55(10): 573-580.
14. Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats .Curr protoc Pharmacol .2015;5(47):1-20.
15. Schnedl WJ, Ferber S, Johnson JH, Newgard CB, et al., STZ transport and cytotoxicity: specific enhancement in GLUT2-expressing cells. Diabetes. 1994;43(11): 1326-1333.
16. Liliang Shu، Zhang W، Huang C، Huang G، Su G· Troxerutin Protects Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Via Pi3k/Akt Pathway in Rats. Cell Physiol Biochem.2017.44:1939-1948.
17. Zhào H, Liu Y, Zeng J, Li D, Zhang W, Huang Y .Troxerutin and Cerebroprotein Hydrolysate Injection Protects Neurovascular Units from Oxygen-Glucose Deprivation and Reoxygenation-Induced Injury In Vitro. Evid-Based Compl Altern Med. 2018; 2: 98-108.
18.Maurya DK, Balakrishnan S, Salvi VP, Nair CK: Protection of cellular DNA from gamma-radiation-induced damages and enhancement in DNA repair by troxerutin. Mol Cell Biochem. 2005; 280:57-68.
19. Lu J, Wu DM, Hu B, Zheng YL, Zhang ZF, Wang YJ: NGF-Dependent activation of TrkA pathway: A mechanism for the neuroprotective effect of troxerutin in D-galactose-treated mice. Brain Pathol. 2010; 20:952-965.
20.Wu K.K, Huan Y. Diabetic atherosclerosis mouse models. Atheroscl. 2007; 191:241-249.
21. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med. 2007;357(11): 1121-1135.
22.Fan, S.-h., et al., Troxerutin protects the mouse kidney from d-galactose-caused injury through anti-inflammation and anti-oxidation. Int Immunopharmacol. 2009; 9(1): 91-96.
23. Feyzizadeh S, Badalzadeh R, Application of ischemic postconditioning's algorithms in tissues protection: response to methodological gaps in preclinical and clinical studies. J Cell Mol Med. 2017;21 (10): 2257–2267.
24. Hill A.J, et al., In vitro studies of human hearts. Ann Thorac Surg.2005. 79(1): 168-177
25.Hummel SG, Fischer AJ, Martin SM, Schafer FQ, Buetner GR. Nitric oxide as a cellular antioxidant: a little goes a long way. Free Radic Biol Med. 2006; 40:501–6.
26.Alam M.N, Bristi NJ, Rafiquzzaman M Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. Saudi Pharm J. 2013; 21(2):143-152
27.Srinivasan K, Viswanad B,Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. Pharmacol Res. 2005; 52:313-320.
28.Abbott R.D, Donahue RP, Kanne WBl, Wilson PWF,et al., The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. J Am Med Inform Assoc. 1988; 260(23): 3456-3460
29.Asrih M, Steffens S. Emerging role of epigenetics and miRNA in diabetic cardiomyopathy. Cardiovasc Pathol. 2013;22(2):117–25.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]

30.Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12: 144-153.

31.Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. Am Heart Assoc. 2007; 115: 3213-3223.

32.Marzilli M, Huqi A. Cardioprotective therapy in reperfusion injury: lessons from the European Myocardial Infarction Project-Free Radicals (EMIP-FR). Heart Metab. 2010**;** 46 (1):35–37.

33.Xiang L, Zhang Q, Chi C, Wu G, Lin Z, Li J, et al. Curcumin analog A13 alleviates oxidative stress by activating Nrf2/ARE pathway and ameliorates fibrosis in the myocardium ofhigh-fat-dietandstreptozotocin-induced diabetic rats. Xiang et al. Diabetol Metab Syndr. 2020**;** 12:1

34.Galinanes, M. and A.G. Fowler, Role of clinical pathologies in myocardial injury following ischaemia and reperfusion. Cardiol Res. 2004**;** 61(3):512-521.

35.Lu, J., et al., Troxerutin protects against high cholesterol-induced cognitive deficits in mice. Brain. 2011**;** 134(3):783-797.

36.Najafia, M, Noroozi E, Javadic A, Badalzadeh R. Anti-arrhythmogenic and anti-inflammatory effects of troxerutin in ischemia/reperfusion injury of diabetic myocardium. Biomed Pharmacother. 2018**;**102: 385-391.

37.Badalzadeh R, Layeghzadeh N, Alihemmati A, Mohammadi M, Beneficial effect of troxerutin on diabetes-induced vascular damages in rat aorta: histopathological alterations and antioxidation mechanism. Int J Clin Endocrinol Metab. 2015;13 (2): 259-269.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.11]