ORIGINAL ARTICLE

Protective Effects of Resveratrol against Paraquat-Induced Mitochondrial Dysfunction in Brain and Lung Isolated Mitochondria

Mohammad Shokrzadeh[1,2],
Faezeh Alidoust[2],
Yazdan Nourian[2],
Narges Vaezi[2],
Ebrahim Mohammadi[3],
Fatemeh Shaki[1,2]

[1] Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3]Kurdistan Environmental Health Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

(Received Auguast 13, 2013 ; Accepted May 19, 2014)

Abstract

Background and purpose: Resveratrol (RSV) is a naturally existing polyphenolic compound abundantly found in grapes and several plants. It has potent free radical scavenger and antioxidative properties with significant effects in reducing oxidative damage. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contribute to PQ induced tissue damage. In this study, the protective effect of RSV was investigated against PQ induced mitochondrial toxicity in lung and brain isolated mitochondria.

Material and Methods: Mitochondria were isolated from fresh rat's lung and brain tissues using differential centrifugation technique. Isolated mitochondria were divided into control group, PQ group, and PQ plus RSV-pretreated group. Mitochondrial viability was assessed using the MTT colorimetric assay.

Results: Paraquat induced mitochondrial dysfunction was found in lung and brain isolated mitochondria in a concentration-dependent manner and higher toxicity was observed in brain isolated mitochondria. RSV prevented PQ-induced mitochondrial dysfunction in rat's lung and brain isolated mitochondria.

Conclusion: Considering the protective effects of RSV against mitochondrial toxicity of PQ, this compound can be used as possible agent for prevention and treatment of pathological condition due to oxidative stress and mitochondrial dysfunction.

Keywords: Paraquat, resveratrol, mitochondrial dysfunction

J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(114): 93-101 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۱۴ تیر سال ۱۳۹۳ (۱۰۱-۹۳)

اثرات محافظتی رسوراترول در برابر اختلال عملکرد میتوکندریایی ناشی از پاراکوات

محمد شکرزاده[۱،۲]
فائزه علیدوست [۲]
یزدان نوریان[۲]
نرگس واعظی[۲]
ابراهیم محمدی[۳]
فاطمه شکی[۱،۲]

چکیده

سابقه و هدف: رسوراترول ترکیبی پلی‌فنولیک است و به مقدار زیاد در هسته انگور و سایر گیاهان دارویی یافت می‌شود. رسوراترول دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی است و اثرات خوبی را در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو نشان داده است. پاراکوات می تواند از طریق استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد میتوکندری سبب بروز آسیب بافتی شود. در این مطالعه، اثرات محافظتی رسوراترول بر سمیت میتوکندریایی پاراکوات روی میتوکندری‌های ایزوله از ریه و مغز رت مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: بافت ریه و مغز از رت ویستار جدا شده و میتوکندری آن‌ها با روش سانتریفیوژ متعدد جداسازی شد. هر یک از میتوکندری‌های جدا شده از بافت‌های ریه و مغز، به سه گروه کنترل، گروه تحت پاراکوات و گروه تحت رسوراترول تقسیم شدند. میزان عملکرد میتوکندری به وسیله تست MTT (۳-[۴،۵-دی متیل تیازول-۲-ایل]- ۲،۵- دی فنیل تترازولیوم بروماید)مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: پاراکوات سبب اختلال در عملکرد میتوکندری‌های ایزوله از ریه و مغز رت به صورت وابسته به غلظت شد که سمیت بیش‌تری را در میتوکندری‌های ایزوله شده از مغز رت نشان داد. رسوراترول باعث محافظت در برابر اختلال در عملکرد میتوکندری ناشی از پاراکوات در میتوکندری‌های ایزوله شده از ریه و مغز رت شد.

استنتاج: با توجه به اثر محافظتی رسوراترول روی آسیب میتوکندریایی ناشی از پاراکوات، می‌توان از رسوراترول در شرایط پاتولوژیک ناشی از استرس اکسیداتیو و آسیب میتوکندری استفاده کرد.

واژه های کلیدی: پاراکوات، رسوراترول، عملکرد میتوکندری

مقدمه

رسوراترول مولکولی است که به فراوانی در انگور قرمز(پوسته و هسته آن) و بسیاری از ترکیبات گیاهی دیگر یافت می‌شود(۱). این مولکول به صورت یک ترکیب پلی فنولی بوده و دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و برداشت کننده رادیکال‌های آزاد ناشی از فرایندهای اکسیداتیو است(۴- ۲). مطالعه مروری انجام شده روی

مولف مسئول: فاطمه شکی- ساری: دانشکده داروسازی، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، دانشگاه علوم پزشکی مازندارن
E-mail: fshaki.tox@gmail.com

۱. مرکز تحقیقات علوم دارویی مازندران، دانشگاه علوم پزشکی مازنداران، ساری، ایران
۲. گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندارن، ساری، ایران
۳. مرکز تحقیقات بهداشت محیط، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی کردستان، سنندج، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۲/۵/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۲/۲۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۲/۲۹

رسوراترول نشان داده که رسوراترول از طریق اثرات آنتی اکسیدانتی خود می‌تواند منجر به کاهش میزان اکسیداسیون Low Density Lipoprotein (LDL) و به دنبال آن کاهش میزان آسیب‌های وارده به میوکارد قلب شود(۵). هم‌چنین اثرات ضد التهابی، مهار تجمع پلاکتی، فعالیت‌های مهاری رشد، تنظیم کننده سیستم ایمنی و مهار کموتاکسی آن نیز به اثبات رسیده است(۶).

پاراکوات یکی از شایع‌ترین علف کش های مورد استفاده در کشاورزی است که می تواند باعث ایجاد مسمومیت های بسیار شدیدی در انسان و حیوانات شود(۷). مهم‌ترین بافت هدف پاراکوات ریه است ولی مطالعات مختلف بروز سمیت عصبی افراد در تماس با پاراکوات را گزارش کرده‌اند(۸) به طوری که پاراکوات به عنوان یکی از عوامل محیطی دخیل در بروز بیماری پارکینسون مطرح شده است(۹). مکانیسم ایجاد سمیت پاراکوات، تولید آنیون‌های سوپراکسید است که خود می‌تواند منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال و آسیب سلولی شود(۱۰). در مطالعات قبلی، نشان داده شد که پاراکوات از طریق ایجاد فرآیند احیای تک الکترونی وابسته به NADPH منجر به تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود و این رادیکال‌های آزاد در برخورد با مولکول‌های اکسیژن تولید آنیون‌های سوپراکسید می‌کنند. این گونه‌های رادیکال‌های اکسیژن می‌توانند در ادامه منجر به تولید انواع مختلف دیگری از رادیکال‌های آزاد شوند(۱۱). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که میتوکندری مهم‌ترین بافت هدف سمیت پاراکوات در سلول بوده و پاراکوات از طریق آسیب به میتوکندری باعث تشدید استرس اکسیداتیو و شروع مسیر مرگ سلولی می‌شود(۱۰، ۱۲).

میتوکندری یکی از مهم‌ترین اندامک های داخل سلولی است که نقش مهمی را در تولید گونه‌های فعال اکسیژن، تولید انرژی سلول و هم‌چنین شروع مرگ سلولی از نوع آپوپتوز ایفا می‌کند(۱۳) می‌توان با جلوگیری از اختلال در عملکرد میتوکندری در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از عوامل سمی محافظت کرد(۱۴). بنابراین باتوجه به این‌که میتوکندری مهم‌ترین هدف پاراکوات بوده و نقش مهمی را در مکانیسم سمیت این ماده دارد و نیز از آن‌جا که تاکنون هیچ آنتی‌دوت مناسبی برای جلوگیری از سمیت میتوکندریایی پاراکوات شناسایی نشده در این مطالعه اثرات محافظتی رسوراترول روی سمیت میتوکندریایی ناشی از پاراکوات در میتوکندری های ایزوله از ریه و مغز مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

رسوراترول، پاراکوات دی کلراید و رنگ MTT (۳- [۴،۵- دی متیل تیازول-۲-ایل]- ۲،۵- دی فنیل تترازولیوم بروماید) از شرکت (St.Louis, MO) Sigma-Aldrich خریداری شد. بقیه مواد مورد استفاده از شرکت مرک (Darmstadt, Germany) تهیه شد.

در این مطالعه تجربی- آزمایشگاهی، از رت نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم که در شرایط استاندارد از نظر دسترسی به آب و غذا و سیکل ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی نگه داری شدند، استفاده شد. حیوانات ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایشات ناشتا نگه داشته می‌شدند. کلیه آزمایش‌های انجام شده، با توجه به دستورالعمل‌های ثبت شده در کمیته آزمایشات حیوانی دانشگاه علوم پزشکی مازندارن، ساری، ایران صورت گرفت. رت‌ها را با اتر بیهوش کرده و بلافاصله با گیوتین سر بریده و ریه و مغز را خارج کرده و در بافر مانیتول سرد (مانیتول ۰/۲۵۵ M، ساکاروز ۷۴ mM، EDTA ۰/۲ mM) شست و شو داده شدند و سپس بافت هموژن تهیه شد. بافت هموژن شده را ابتدا با سرعت ۲۰۰۰x g به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد و سپس محلول رویی را با سرعت ۱۰۰۰۰x g به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ کرده و محلول رویی را دور ریخته و رسوب ته لوله را که حاوی میتوکندری است را در بافر تریس (ساکارز ۰/۲۵ M ۲۰ mmkcl میلی مولار ۲ MgCl

میلی‌مولار، Na2HPO4 ۱ میلی مولار و Tris-HCl ۰/۵ میلی مولار) سرد پراکنده شد(۱۵).

تعیین غلظت پروتئین

غلظت پروتئین با معرف کوماسی بلو با استفاده از آلبومین سرم گاوی به عنوان استاندارد اندازه‌گیری شد. در تمامی آزمایشات از سوسپانسیون میتوکندری با غلظت پروتئینی یک میلی‌گرم در میلی‌لیتر استفاده شد(۱۶). برای هر آزمایش، میتوکندری‌ها به صورت تازه تهیه شد و حداکثر چهار ساعت بعد از جداسازی مورد استفاده قرار گرفت. تمامی فرآیندهای گفته شده روی یخ انجام شده تا جداسازی میتوکندری با کیفیت بالا انجام گیرد. تمامی آزمایشات سه بار تکرار شد.

ارزیابی عملکرد میتوکندی

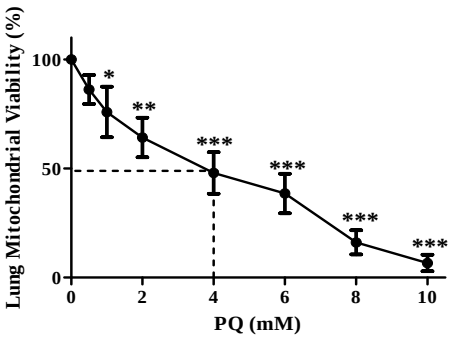
ارزیابی سمیت میتوکندریایی براساس اندازه گیری میزان احیای MTT توسط آنزیم سوکسینات دهیدروژناز انجام شد. آنزیم سوکسینات دهیدروژناز، یک آنزیم میتوکندریایی است که در هنگام اختلال در عملکرد میتوکندری از کار افتاده و تبدیل MTT به ترکیب بنفش رنگ MTT فورمازون صورت نمی‌گیرد. میتوکندری های ایزوله از ریه و مغز رت با غلظت‌های مختلف پاراکوات یا پاراکوات به علاوه رسوراترول تماس داده شده و سپس ۱۰۰ µL از سوسپانسیون میتوکندری در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه‌ای ریخته و محلول MTT (۴ درصد) به همراه سوکسینات (۱۰ mM) را به هر چاهک اضافه کرده و به دور از نور، در دمای ۳۷ درجه به مدت نیم ساعت انکوبه شد. کریستال‌های فورمازون تشکیل شده را با اضافه کردن ۱۰۰ میکرولیتر از DMSO حل کرده و سپس جذب نمونه‌ها را در ۵۷۰ نانومتر با استفاده از الایزا ریدر خوانده شد. درصد تغییر در فعالیت آنزیم با سنجیدن جذب گروه‌ها در برابر جذب گروه کنترل محاسبه شد(۱۵).

آنالیز آماری

نتایج برحسب میانگین و انحراف معیار گزارش شده است. همه آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مدل ۱۷ انجام شد. آزمایشات سه بار تکرار شد و میانگین برای مقایسه آماری استفاده شد. تست آماری آلفای یک طرفه Tukey جهت تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد. حد معنی‌داری کم تر از ۰/۰۵ تعریف شده بود.

یافته ها

همان طور که در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است، درصدهای مختلف عملکرد میتوکندری راپس از تماس با غلظت‌های مختلف پاراکوات (۰/۵ تا ۱۰ mm) را اندازه‌گیری شد. پاراکوات به صورت معنی داری ($p < ۰/۰۵$) باعث کاهش عملکرد میتوکندری به میزان ۷۵، ۶۴، ۴۸، ۳۸، ۱۶ و ۶ درصد به ترتیب در غلظت‌های ۱، ۲، ۴ و۶، ۸ و ۱۰ میلی مولار در میتوکندری‌های ایزوله از ریه رت نسبت به گروه کنترل شد. با توجه به این داده‌ها غلظت ۴ میلی‌مولار به عنوان LC ۵۰ پاراکوات، (غلظتی که منجر به از کار افتادن حدود ۵۰ درصد میتوکندری‌های ایزوله از بافت ریه می‌شود)، تعیین شد که برای آزمایشات دیگر مورد استفاده قرار گرفت (تصویر شماره ۱).

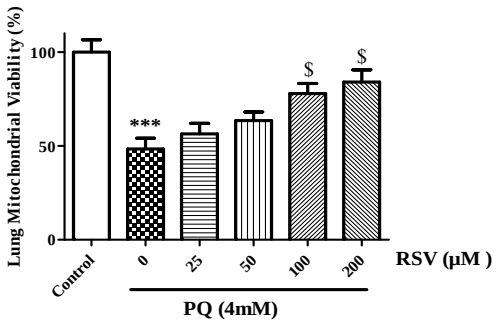


تصویر شماره ۱: منحنی دوز- پاسخ اثرات پاراکوات روی عملکرد میتوکندری های ایزوله از ریه رت

عملکرد میتوکندری های ایزوله شده از ریه رت ۱ میلی گرم پروفین در ۱ میلی لیتر پس از یک ساعت تماس با غلظت های مختلف پاراکوات(PQ) با استفاده از رنگ MTT سنجیده شد. نتایج

به صورت mean±SD حاصل از سه بار تکرار آزمایش گزارش شده است. *: $P < 0.05$، **: $P < 0.01$، ***: $P < 0.001$.

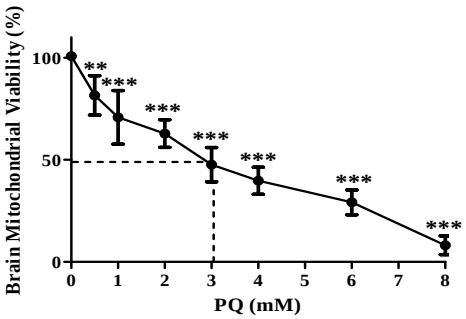
در ادامه اثرات محافظتی رسوراترول روی سمیت میتوکندریایی ناشی از پاراکوات در میتوکندری های ایزوله از ریه رت بررسی شد که همان طور که در تصویر شماره ۲ نشان داده شده پیش تیمار میتوکندری‌ها با رسوراترول در غلظت‌های (۲۵تا ۲۰۰μM) به صورت وابسته به غلظت سبب کاهش سمیت پاراکوات (۴mM) در میتوکندری ریه شد که این اثر در غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار از رسوراترول از نظر آماری معنی‌دار بود (p <۰/۰۵).



تصویر شماره ۲: اثرات محافظتی رسوراترول روی سمیت میتوکندریایی پاراکوات در میتوکندری های ایزوله از ریه رت

میتوکندری های ایزوله شده از ریه رت (1mg protein/ml) ۵ دقیقه قبل از تماس با پاراکوات (PQ) با غلظت های مختلف رسوراترول (RSV) (25–200 μM) تماس داده شدند و سپس عملکرد میتوکندری با استفاده از رنگ MTT سنجیده شد. نتایج به صورت mean±SD حاصل از سه بار تکرار آزمایش گزارش شده است.***: نشان دهنده اختلاف معنادار با گروه کنترل است ($P < 0.001$)، $^{\$}$: نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه پاراکوات است ($^{\$}P < 0.001$)

سمیت پاراکوات روی میتوکندری‌های ایزوله از مغز رت هم بررسی شد که پاراکوات به صورت وابسته به غلظت سبب افزایش از کارافتادن میتوکندری‌های ایزوله از مغز رت شد (تصویر شماره ۳). پاراکوات در غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲،۳ ، ۴ ، ۶ و ۸ میلی مولار به ترتیب باعث کاهش عملکرد میتوکندری به میزان ۸۱، ۷۰، ۶۲، ۴۷، ۳۹، ۲۹ و ۸ درصد شد که در تمام غلظت‌ها این کاهش عملکرد معنی‌دار بود (p <۰/۰۵). غلظت سه میلی مولار به عنوان LC50 پاراکوات در میتوکندری‌های بافت مغز تعیین شد که کم تر از مقدار مشابه در میتوکندری‌های بافت ریه بود (تصویر شماره ۳). از طرفی پیش تیمار میتوکندری‌های مغز با غلظت‌های مختلف رسوراترول (۲۵- ۲۰۰ μM) باعث کاهش معنی‌دار (p <۰/۰۵). در از کارافتادن میتوکندری‌های ایزوله از بافت مغز در تماس با پاراکوات (۳mM) در غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار از رسوراترول شد (تصویر شماره ۴).



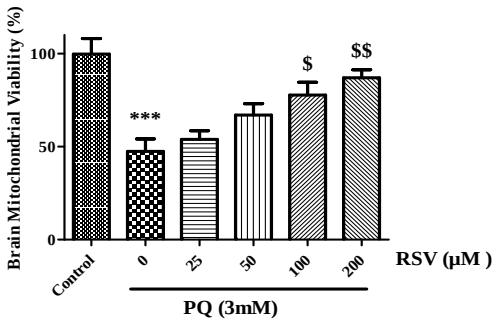
تصویر شماره ۳: منحنی دوز- پاسخ اثرات پاراکوات روی عملکرد میتوکندری های ایزوله از مغز رت

عملکرد میتوکندری های ایزوله شده از مغز رت (1mg clmg protein/ml) پس از یک ساعت تماس با غلظت های مختلف پاراکوات(PQ) با استفاده از رنگ MTT سنجیده شد. نتایج به صورت mean±SD حاصل از سه بار تکرار آزمایش گزارش شده است: *: $P < 0.05$، **: $P < 0.01$، ***: $P < 0.001$

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که پاراکوات باعث اختلال در عملکرد میتوکندری‌های ایزوله از ریه و مغز رت می‌شود. هم‌چنین نتایج مطالعه بیانگر آن است که رسوراترول از اثرات سمی پاراکوات بر میتوکندری‌های ایزوله از ریه و مغز رت جلوگیری می کند. پاراکوات یک علف کش با سمیت بالا است که به طور وسیعی در کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرد به همین دلیل مسمومیت حاد با پاراکوات به عنوان یک علت شایع مرگ ناشی از مسمومیت در بخش‌های اورژانس

است(۱۷) متأسفانه درمان و کنترل مسمومیت با پاراکوات به علت عدم وجود یک درمان مؤثر، مشکل است(۱۸). مهم‌ترین مکانیسم مطرح شده برای سمیت پاراکوات بروز استرس اکسیداتیو است. پاراکوات در بدن به رادیکال کاتیونی تبدیل می‌شود که قابلیت احیای مولکول‌های اکسیژن به رادیکال‌های سوپراکساید را دارا است(۱۹).



تصویر شماره ٤: اثرات محافظتی رسوراترول روی سمیت میتوکندریایی پاراکوات در میتوکندری های ایزوله از مغز رت

میتوکندری های ایزوله شده از مغز رت (1mg protein/ml) ۵ دقیقه قبل از تماس با پاراکوات (PQ) با غلظت های مختلف رسوراترول (RSV) (25–200 μM) تماس داده شدند و سپس عملکرد میتوکندری با استفاده از رنگ MTT سنجیده شد. نتایج به صورت mean±SD حاصل از سه بار تکرار آزمایش گزارش شده است.*** : نشان دهنده اختلاف معنادار با گروه کنترل است ($P < 0.001$)، $^{\$}$: نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه پاراکوات است ($^{\$\$}P < 0.05$)، $^{\$\$}$: نشان دهنده ی اختلاف معنی دار با گروه پاراکوات است ($^{\$\$}P < 0.01$)

میتوکندری یکی از مهم‌ترین اندامک‌های داخل سلولی است که نقش مهمی را در تولید گونه‌های فعال اکسیژن و تولید ATP و فراهم آوردن انرژی مورد نیاز سلول دارد(۲۰). علاوه براین آسیب به میتوکندری سبب خروج فاکتورهای پروآپوپتوتیک از میتوکندری می‌شود که شروع کننده مرگ برنامه ریزی شده سلول است(۲۱). از طرفی میتوکندری نه تنها اصلی‌ترین منبع تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن است بلکه خود به عنوان هدف اصلی بسیاری از سموم اکسیدانت هم می‌باشد(۱۵). در واقع سمومی مثل پاراکوات با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن سبب آسیب به میتوکندری، از کارافتادن میتوکندری و خروج فاکتورهای پروآپتوتیک از میتوکندری می‌شود که منجر به مرگ سلولی و در نهایت آسیب بافتی می‌شود. امروزه مشخص شده است که اختلال در عملکرد میتوکندری در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها نقش دارد(۲۴- ۲۲). به همین دلیل، مطالعه عملکرد میتوکندری اهمیت زیادی در طیف وسیعی از تحقیقات بالینی و پایه دارد و میتوکندری ایزوله به عنوان یک ابزار ارزشمند در بررسی عملکرد میتوکندری و اختلالات مرتبط با آن استفاده می شود(۲۵).

مطالعات قبلی نقش استرس اکسیداتیو را در آسیب میتوکندریایی ناشی ار پاراکوات در میتوکندری کبد نشان دادند(۱۲) و داده‌های حاصل از مطالعه ی ما بروز آسیب میتوکندری های بافت ریه که مهم‌ترین بافت هدف پاراکوات در مسمومیت حاد است را در تماس با پاراکوات نشان داد. از طرفی سمیت عصبی هم در افراد در تماس با پاراکوات گزارش شده است، داده‌های حاصل از این مطالعه بروز آسیب ناشی پاراکوات در میتوکندری‌های ایزوله از بافت مغز را به صورت وابسته به غلظت نشان داد و نکته قابل توجه این بود که حداقل غلظت مورد نیاز برای کار انداختن ۵۰ درصد میتوکندری‌های بافت مغز کم تر از بافت ریه بود که نشانه حساس تر بودن بافت مغز نسبت به بافت ریه در شرایط خارج سلولی است. بافت مغز به علت دارا بودن مقادیر کم‌تری دفاع آنتی‌اکسیدانی، مقدار بالاتر لیپیدهای غیراشباع و هم‌چنین بیش‌ترین میزان مصرف اکسیژن در بدن به استرس اکسیداتیو بسیار حساس است(۱۳) و احتمالاً آسیب بیش‌تر میتوکندری‌های بافت مغز نسبت به بافت ریه در تماس با پاراکوات به همین علت است. از طرفی در شرایط داخل سلولی پاراکوات توانایی کمی در عبور از سد خونی- مغزی دارد(۸) که این تفاوت فارماکوکینتیکی می‌تواند علت سمیت ریوی بیش‌تر پاراکوات در مسمومیت با این ماده باشد. بنابراین

با توجه به مکانیسم سمیت پاراکوات، استفاده از یک ماده آنتی‌اکسیدانت در کاهش عوارض این ماده منطقی به نظر می‌رسد. امروزه تمایل زیادی برای استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی در جلوگیری و کنترل شرایط پاتولوژیک ناشی از استرس اکسیداتیو وجود دارد(۲۶). رسوراترول یک ترکیب پلی فنول طبیعی است که در منابع غذایی مثل انگور قرمز و بادام زمینی وجود دارد. رسوراترول اثرات آنتی‌اکسیدانی خوبی را نشان داده است(۶، ۲۷). مطالعات مختلف اثرات مفید رسوراترول را در جلوگیری و یا کند کردن بیماری‌های مختلف مثل سرطان(۲۸)، بیماری‌های قلبی عروقی(۲۹) و هم چنین بیماری‌های نورولوژیک(۳۰-۳۲) و جلوگیری از سمیت عصبی ناشی از آمیلوئید بتا(۳۳) و استرس اکسیداتیو(۲، ۳۴) را نشان داده‌اند. در این مطالعه هم رسوراترول اثرات قابل توجهی در جلوگیری از آسیب میتوکندری ناشی از پاراکوات نشان داد. رسوراترول به صورت وابسته به غلظت باعث کاهش از کارافتادن میتوکندری‌های ایزوله از بافت ریه و مغز شد که این اثرات احتمالاً به دلیل جلوگیری از استرس اکسیداتیو ناشی پاراکوات است. بنابراین با توجه به اثرات سودمند رسوراترول در کاهش آسیب میتوکندریایی ناشی از پاراکوات در شرایط خارج سلولی، می‌توان از این ترکیب برای کاهش عوارض و مشکلات پاراکوات در مطالعات داخل سلولی استفاده کرد که در صورت اثربخشی می‌توان در فاز مطالعات بالینی نیز از آن استفاده کرد این امر نیازمند مطالعات بیش‌تر در این زمینه است.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل بخشی از پایان نامه دکترای داروسازی خانم فائزه علیدوست مصوب دانشکده داروسازی ساری است. هم‌چنین نویسندگان این مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به دلیل حمایت و تأمین هزینه این طرح کمال تشکر را دارند.

References

1. Xu Y, Nie L, Yin YG, Tang JL, Zhou JY, Li DD,et al. Resveratrol protects against hyperglycemia-induced oxidative damage to mitochondria by activating SIRT1 in rat mesangial cells. Toxicol Appl Pharmacol. 2012; 259(3): 395–401. PMID:22015446.
2. Fukui M, Choi HJ, Zhu BT. Mechanism for the protective effect of resveratrol against oxidative stress-induced neuronal death. Free Radic Biol Med. 2010; 49(5): 800-813. PMID: 20542495.
3. Raederstorff D, Kunz I, Schwager J. Resveratrol, from experimental data to nutritional evidence: the emergence of a new food ingredient. Ann N Y Acad Sci. 2013; 1290: 136-141. PMID: 23855476.
4. Delmas D, Aires V, Colin DJ, Limagne E, Scagliarini A, Cotte AK, et al. Importance of lipid microdomains, rafts, in absorption, delivery, and biological effects of resveratrol. Ann N Y Acad Sci. 2013 1290:90-97. PMID: 23855470.
5. Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, Bruder JL, Zou JG, Huang YZ. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine. Int J Mol Med. 2001 8(1):3-17. PMID: 11408943.
6. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. Biochem Soc Trans. 2007; 35: 1156–1160. PMID: 17956300.

7. Pourahmad J, Hosseini MJ, Bakan S, Ghazi-Khansari M. Hepatoprotective activity of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, captopril and enalapril, against paraquat toxicity. Pestic Biochem Phys. 2011; 99(1): 105–110.
8. Bove´ J, Prou D, Perier C, Przedborski S. Toxin-Induced Models of Parkinson's Disease. Neuro Rx. 2005 2(3):484–494.
9. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. Neurology. 1997; 48(6): 1583-1588. PMID: 9191770.
10. Ghazi-khansari M, Mohammadi-Bardbori A, Hosseini MJ. Using Janus Green B to Study Paraquat Toxicity in Rat Liver Mitochondria Role of ACE Inhibitors (Thiol and Nonthiol ACEi). Ann N Y Acad Sci. 2006; 1090:98-107. PMID: 17384251.
11. Smith LL. Mechanism of paraquat toxicity in lung and its relevance to treatment. Hum Toxicol. 1987 6(1):9-31. PMID:3546084.
12. Ghazi-Khansari M, Mohammadi-Bardbori A. Captopril ameliorates toxicity induced by paraquat in mitochondria isolated from the rat liver. Toxicol In Vitro. 2007; 21(3): 403-407. PMID: 17107770.
13. Shaki F, Hosseini M, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J. Depleted uranium induces disruption of energy homeostasis and oxidative stress in isolated rat brain mitochondria. Metallomics. 2013 5(6): 736-7344. PMID: 23629690.
14. Shaki F, Pourahmad J. Mitochondrial Toxicity of Depleted Uranium: Protection by Beta- Glucan. Iran J Pharm Res. 2013; 12(1): 131-140. PMID:24250581.
15. Shaki F, Hosseini MJ, Ghazi-khansari M, Pourahmad J. Toxicity of depleted uranium on isolated rat kidney mitochondria. Biochim Biophys Acta. 2012;1820(12): 1940-1950.
16. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976;7(72): 248-254. PMID: 942051.
17. Izadi-Mood N, Gheshlaghi F, Sharafi SE. Fatal poisoning cases admitted to the Emergency Department of Poisoning, Noor Hospital, Isfahan. Scientific Journal of Forensic Medicine 2003; 9(31): 122-126. (Persian).
18. Lee HL, Lin HJ, Yeh ST, Chi CH, Guo HR. Presentations of patients of poisoning and predictors of poisoning-related fatality: findings from a hospital-based prospective study. BMC Public Health. 2008; 8(7).
19. Castello PR, Drechsel DA, Patel M. Mitochondria Are a Major Source of Paraquat-induced Reactive Oxygen Species Production in the Brain. J Biol Chem.2007; 282(19): 14186–14193. PMID:17389593.
20. Hosseini MJ, Shaki F, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J. Toxicity of Arsenic (III) on Isolated Liver Mitochondria: A New Mechanistic Approach.Iran J Pharm Res. 2013; 12(sup): 121-138. PMID: 24250680.
21. Hosseini MJ, Shaki F, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J. Toxicity of vanadium on isolated rat liver mitochondria: a new mechanistic approach. Metallomics. 2013; 5(2): 152-166. PMID: 23306434.
22. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse.Science.1999; 283(5482):1482-1488. PMID:10066162
23. Detmer SA, Chan DC. Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8(11): 870-879. PMID: 17928812.

24. Camara AK, Lesnefsky EJ, Stowe DF. Potential therapeutic benefits of strategies directed to mitochondria. Antioxid Redox Signal. 2010; 13(3): 279–347. PMID: 20001744.
25. Pourahmad J, Hosseini MJ. Application of Isolated Mitochondria in Toxicological and Clinical Studies.Iran J Pharm Res. 2012; 11(3): 703-704.
26. Pourahmad J, Shaki F, Tanbakosazan F, Ghalandari R, Ettehadi HA, Dahaghin E. Protective effects of fungal β-(1→3)-D-glucan against oxidative stress cytotoxicity induced by depleted uranium in isolated rat hepatocytes. Hum ExpToxicol 2011; 30(3): 173-181. PMID: 20522489.
27. Bastianetto S, Quirion R. Heme oxygenase 1: another possible target to explain the neuroprotective action of resveratrol, a multifaceted nutrient-based molecule. Exp Neurol. 2010; 225(2): 237–239. PMID: 20603117.
28. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. Science. 1997; 275(5297): 218-220. PMID:8985016.
29. Ungvari Z, Labinskyy N, Mukhopadhyay P, Pinto JT, Bagi Z, Ballabh P, et al. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 297(5): 1876- 1881. PMID: 19749157.
30. Virgili M, Contestabile A. Partial neuroprotection of in vivo excitotoxic brain damage by chronic administration of the red wine antioxidant agent, trans-resveratrol in rats. Neurosci Lett. 2000; 281(2-3): 123–126. PMID: 10704758.
31. Quincozes-Santos A, Gottfried C. Resveratrol modulates astroglial functions: neuroprotective hypothesis. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1215: 72–78. PMID: 21261643.
32. Sinha K, Chaudhary G, Gupta YK. Protective effect of resveratrol against oxidative stress in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats. Life Sci.2002; 71(6): 655–665. PMID: 12072154.
33. Richard T, Pawlus AD, Iglésias ML, Pedrot E, Waffo-Teguo P, Mérillon JM, et al. Neuroprotective properties of resveratrol and derivatives. Ann N Y Acad Sci. 2011 1215: 103-108. PMID: 21261647.
34. Tiwari V, Chopra K. Resveratrol prevents alcohol-induced cognitive deficits and brain damage by blocking inflammatory signaling and cell death cascade in neonatal rat brain. J Neurochem. 2011; 117(4): 678–690. PMID: 21375533.