ORIGINAL ARTICLE

Effect of Shilajit on the Levels of Pro-inflammatory and Anti-inflammation Cytokines in Hepatic Injury in Male Rats

Farhood Ghaaazi Firozsalari[1],
Nader Shahrokhi[2],
Mohammad Khaksari Hadad[3],
Gholamreza Asadikaram[3],
Jaber Atashbar[1]

[1] MSc Student in Physiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[2] Associate Professor, Physiology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[3] Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

(Received April 9, 2017 ; Accepted October 16, 2017)

Abstract

Background and purpose: Cytokines regulate a broad range of biological and pathological processes. They play an important role in liver damage. Inflammatory and antioxidant factors are important causes of liver damage. Shilajit is known as an anti-inflammatory and antioxidant agent. Therefore, the main aim of this study was to determine the effect of Shilajit on levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in liver injury.

Materials and methods: In this experimental study, 80 male Wistar rats were randomly divided into two main groups: A and B. Each group was organized into five subgroups: control, acetaminophen (A) or bile duct obstruction (BDL) (B), low dose, high dose, and vehicle. All subgroups except the controls in group A received 500 mg/ kg acetaminophen via IP injection, while BDL was performed in all subgroups in group B. Then in group A, two hours and in group B seven days after injury, the treatment subgroups with drug and vehicle received 150 mg/kg (low dose) and 250 mg/kg (high dose)shilajit and distilled water as vehicle, for one and six days, respectively. After completing treatment, liver samples were taken for laboratory analysis.

Results: Low-dose Shilajit treatment reduced IL-10, IL-6, IL-1β, and TNF- α levels, which had been increased by a single dose of 500 mg/kg acetaminophen ($p<0.05$).

Conclusion: Shilajit is effective in reducing inflammation and liver damage caused by high-dose consumption of acetaminophen.

Keywords: Shilajit, acetaminophen, bile duct, cytokine, liver

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (159): 1-13 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۵۹ فروردین سال ۱۳۹۷ (۱۳-۱)

اثر شیلاجیت بر سطح سایتوکاین های پیش التهابی و ضد التهابی در آسیب کبدی در موش صحرایی نر

فرهود قاضی فیروزسالاری [۱]
نادر شاهرخی[۲]
محمد خاکساری حداد[۳]
غلامرضا اسدی کرم[۳]
جابر آتش بار[1]

چکیده

سابقه و هدف: سایتوکاین‌ها طیف وسیعی از فرایندهای پاتولوژیکی و بیولوژیکی را تنظیم می‌کنند و نقش مهمی در آسیب‌های کبدی دارند. عوامل التهابی و اکسیدانی از علل مهم آسیب‌های کبدی می‌باشند. از آن‌جایی‌که شیلاجیت به عنوان یک عامل ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی شناخته می‌شود، لذا هدف اصلی این مطالعه تعیین اثر شیلاجیت بر سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضد التهابی در آسیب کبد می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۸۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به دو دسته A و B تقسیم شدند که هر دسته شامل ۵ گروه کنترل، استامینوفن (A) و یا انسداد مجرای صفراوی (B)، دوز کم مومیایی، دوز زیاد مومیایی و حلال می‌باشند. تمامی گروه ها به جز گروه کنترل، در دسته A، ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استامینوفن به صورت داخل صفاقی دریافت کردند و در دسته B، انسداد مجرای صفراوی انجام شد. سپس در دسته A پس از ۲ ساعت و در دسته B، هفت روز بعد از آسیب، به مدت یک و شش روز به ترتیب گروهای تحت درمان ۱۵۰ mg/kg و ۲۵۰mg/kg شیلاجیت و گروه حلال، آب مقطر به عنوان حلال شیلاجیت دریافت کردند. پس از اتمام دوره درمان، نمونه‌ی کبد جهت انجام آزمایشات تهیه شد.

یافته‌ها: درمان با دوز کم شیلاجیت، میزان سطح IL-10، IL-6، IL-1β و TNF- α که با مصرف تک دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر استامینوفن افزایش یافته بود، را کاهش داد ($p<۰/۰۵$).

استنتاج: شیلاجیت در کاهش التهاب و آسیب‌های کبدی ناشی از مصرف دوز زیاد استامینوفن موثر است.

واژه های کلیدی: شیلاجیت، استامینوفن، مجرای صفراوی، سیتوکین، کبد

مقدمه

انباشتگی اسیدهای صفراویی سمی و تشدید التهاب و جراحت سلول‌های کبدی از فاکتورهای عمده‌ای هستند که باعث آسیب کبدی و فیبروز می‌شوند(۱-۳). بیماری‌های متعددی هم چون سنگ کیسه صفراوی، انسداد مجرای صفراویی، تومورهای پانکراسی و سمیت‌های دارویی موجب تداوم کلستازیس شده و

مولف مسئول: نادر شاهرخی– کرمان: دانشگاه علوم پزشکی کرمان ،دانشکده پزشکی،گروه فیزیولوژی Email: nshahrokhisa@yahoo.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۲. دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده علوم پایه و فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم ، پژوهشکده علوم پایه و فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ،کرمان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۱/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۶/۳/۲۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۶/۷/۲۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

نهایتاً منجر به اختلالات کبدی، فیبروز، سیروز و مرگ می‌شوند(۴-۶). اورسودوکسی کولیک اسید (UDCA) و آنالوگ‌های آن می‌تواند باعث مهار التهاب و نیز باعث از بین رفتن اسیدهای صفراوی سمی شوند. این تنها داروی تأیید شده‌ای است که به طور گسترده‌ای در بالین برای درمان بیماران کلستاز مانند سیروز صفراوی اولیه (PBC) "primary biliary cirrhosis" استفاده می‌شود(۸،۷). با این حال، یک تا دو سوم از بیماران کلستازیس مبتلا به PBC به طور کامل به UDCA پاسخ نمی‌دهند(۱۰،۹). فارنزوئید آگونیست رسپتور (X farnesoid X receptor agonist) اثرات آنتی‌کلستازیس خود را با تغییر در متابولیسم اسیدهای صفراوی درمدل‌های آزمایشگاهی ایجاد می‌کند(۱،۱۱-۱۴). بنابراین، جستجو برای داروهایی که به طور بالقوه هدفشان بهبود التهاب و کاهش اسیدهای صفراوی سمی باشد، برای درمان آسیب‌های داخل و خارج کبدی مهم است.

ماده طبیعی شیلاجیت با نام علمی Asphaltum یک مادهٔ قهوه‌ای کمرنگ متمایل به قهوه‌ای سوخته است که از صخره‌های موجود برخی رشته کوه‌ها به دست می‌آید که متشکل از یک ترکیب پیچیده از مواد هوموسی و متابولیت‌های گیاهی و میکروبی واقع در ریزوسفرهای صخره‌های سنگی است. اجزای آلی اصلی آن عبارتند از اسید هیومیک، اسید فولویک، اسید بنزوئیک، اسید هیپوریک، اسیدهای چرب، رزین، مواد موم مانند، صمغ‌ها، آلبومینوییدها و مواد گیاهی می‌باشد(۱۵). نشان داده شده است که این ترکیبات می‌توانند با مهار متاژنزیز و جاروب رادیکال‌های آزاد و حذف ترکیبات سمی از گسترش سرطان جلوگیری کنند(۱۷،۱۶).

شیلاجیت می تواند تولید سیتوکین توسط سلول‌های ایمنی فعال را افزایش داده و انسجام و یکپارچگی سلولی را حفظ کند(۱۸). شیلاجیت و ترکیبات هومیک آن دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد ویروسی، ضد التهابی، ضد اولسراتیو و آنتی‌موتاژنیک است(۱۹). Lown و همکاران توصیف کردند که هومیک اسید به تنهایی و یا همراه با سایر داروهای ضد التهابی مانند ایندومتاسین در کاهش التهاب حاد و مزمن در موش‌های نر مفید هستند(۲۰). Goel و همکاران هم‌چنین نشان دادند که شیلاجیت دارای خواص ضد التهابی می‌باشد(۲۱). گزارش شده است که شیلاجیت می‌تواند التهاب در ادم پدال و کیسه گرانولوم (pedal oedoma and granulama pouch) ناشی از کاراگنین (carrageenan) را کاهش دهد(۲۲). Van Rensburg و همکاران نشان دادند که ترکیبات هوم دار مانند پتاسیم هومات باعث کاهش سطوح سایتوکین‌های پیش التهابی TNFα، IL-6 و IL-1β از سلول‌های تک هسته‌ای می‌شوند(۲۳). با توجه به این که سایتوکین‌ها نقش مهمی در آسیب‌های کبدی بازی می‌کنند، بنابراین اندازه‌گیری مقادیر آن‌ها می‌تواند شاخص مهمی در پاسخ به درمان با داروها باشد(۲۴). سایتوکاین‌ها طیف وسیعی از فرایندهای پاتولوژیکی و بیولوژیکی را کنترل می‌کنند و نشان داده شده است که در برخی از انواع التهاب که تولید IL-1 و TNFα افزایش می‌یابد، با مهار این سایتوکین‌ها، شدت بیماری کاهش یافته است(۲۵). از آن‌جایی‌که آسیب های کبدی اغلب ناشی از افزایش التهاب و عوامل اکسیدانی ایجاد می‌شود و با توجه به این که اثرات حفاظتی شیلاجیت در بهبود آسیب کبدی در مطالعه قبلی گروه، *با هدف بررسی‌های بیوشیمیایی و هیستو پاتولوژی* نشان داده شد، لذا ما در این مطالعه جهت بررسی برخی از مکانیسم‌های احتمالی هپاتوپروتکتیو شیلاجیت این فرضیه را مورد آزمون قرار دادیم که آیا اثر شیلاجیت برکاهش آسیب‌کبدی ناشی ازمصرف دوز زیاد استامینوفن و کلستاز خارج کبدی از طریق اثر بر سیتوکین‌ها اعمال می‌شود؟ لذا اثرات شیلاجیت بر این سیتوکین‌ها بررسی می‌شود.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، از ۸۰ سر موش صحرایی نر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

نژاد آلبینو N-Mari با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات از حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی کرمان خریداری و در شرایط طبیعی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و رژیم غذایی استاندارد در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد حیوانخانه نگهداری شدند. این پژوهش با مجوز شماره .143IR.kmu.REC.1395 کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد.

گروه های مورد مطالعه

ابتدا حیوانات به دو دسته A و B که هر دسته خود شامل ۵ گروه بود، تقسیم شدند (n=8).

A- آسیب داخل کبدی:

۱. گروه کنترل-شم: (C-Sh) حیوانات که ۰/۵ میلی لیتر حلال استامینوفن (آب مقطر) دریافت کردند.

۲. گروه استامینوفن (A): حیواناتی که تک دوز ۵۰۰ mg/kg استامینوفن به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند(۲۶).

۳. گروه دوز کم شیلاجیت(L): حیواناتی که دو ساعت بعد از تجویزاستامینوفن، تحت درمان با دوز ۱۵۰mg/kg شیلاجیت قرار گرفتند.

۴. گروه دوز زیاد شیلاجیت (H): حیواناتی که دو ساعت بعد از تجویز استامینوفن، تحت درمان با دوز ۲۵۰mg/kg شیلاجیت قرار گرفتند.

۵. گروه حلال (Veh): حیواناتی که دو ساعت بعد از تجویز استامینوفن، ۰/۵ میلی لیتر حلال شیلاجیت (آب مقطر) دریافت کردند.

B- کلستازیس خارج کبدی:

۱. گروه شم: (C-Sh) حیوانات سالمی که همه عملیات آماده‌سازی برای انسداد مجرای صفراوی (BDL) در آن‌ها انجام شد ولی مجرای صفراوی آن‌ها مسدود نشد.

۲. گروه BDL: حیواناتی که تحت انسداد مجرای صفراوی (BDL) قرار گرفتند ولی دارو دریافت نکردند.

۳. گروه دوز کم شیلاجیت: (L) حیواناتی که یک هفته بعد از انسداد به مدت ۶ روز دوز ۱۵۰ mg/kg شیلاجیت به صورت گاواژ دریافت کردند(۲۷).

۴. گروه دوز زیاد شیلاجیت (H): حیواناتی که یک هفته بعد از انسداد به مدت ۶ روز دوز۲۵۰ mg/kg شیلاجیت به صورت گاواژ دریافت کردند(۲۶).

۵. گروه حلال (Veh): حیواناتی که یک هفته بعد از انسداد به مدت ۶ روز، حلال شیلاجیت برابر با حجم شیلاجیت مصرفی به صورت گاواژ دریافت کردند.

روش القاء آسیب کبدی

برای ایجاد کلستاز خارج کبدی، حیوانات با کتامین (50 mg/kg) و زایلازین (10 mg/kg) به‌طور کامل بیهوش شده و پس از لاپاراتومی، مجرای صفراوی با دو گره در فاصله ی چند میلی متری توسط نخ بسته شده و حد فاصل بین دو گره قطع گردید. سپس جدار شکم در دو لایه ی فاسیا و پوست به ترتیب توسط نخ جذبی Plain و نخ غیر جذبی Silk بخیه شد(۲۸). برای ایجاد آسیب داخل کبدی، حیوانات ۱۶ ساعت قبل از ایجاد آسیب بدون غذا نگه داشته شدند و آب آزادانه در اختیار آن ها قرار گرفت. از استامینوفن با تک دوز ۵۰۰mg/kg به صورت داخل صفاقی استفاده شد(۲۸).

تجویز دارو و تهیه نمونه: در گروه های کلستاز خارج کبدی، هفت روز بعد از بستن مجرای صفراوی و به مدت شش روز(۲۷)، داروی شیلاجیت با دوزهای ۱۵۰mg/kg و ۲۵۰ mg/kg به صورت گاواژ به حیوانات داده شد. در گروه های آسیب داخل کبدی، ۲ ساعت بعد از تجویز استامینوفن که ایجاد آسیب کبدی می‌کند، شیلاجیت به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد.

در پایان دوره‌های درمانی، حیوانات مورد مطالعه با کتامین (50 mg/kg) و زایلازین (10 mg/kg) بیهوش شده و نمونه‌ی کبدی جهت سنجش میزان سیتوکین‌ها در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد(۲۹،۲۸).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

تهیه شیلاجیت

شیلاجیت از ساکنان محلی در ساردوئیه جیرفت/ کرمان/ ایران تهیه شد که توسط همکاران دانشکده داروسازی صحت آن تایید گردید. تهیه نمونه‌های خالص مومیایی بر اساس حلالیت آن در آب که توسط Jung و همکارانش شرح داده شده بود، صورت گرفت(۳۰). ابتدا ۱۰۰ گرم از نمونه های خرد شده در ۵۰۰ میلی‌لیتر آب قرار گرفت و به مدت ۱۲ ساعت در دمای اتاق shaker شدند. سپس محلول حاصله توسط صافی ۰/۴۵ mm به منظور جدا کردن ناخالصی‌های نامحلول (insoluble impurities) صاف شدند. جهت خشک کردن ابتدا محلول در Rotary evaporator تحت کاهش فشار جهت جلوگیری از تغییر ترکیبی آن تخلیص شد و سپس عصاره آبی مومیایی جهت استفاده با غلظت ۲۵۰ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر تهیه گردید.

هموژنیزاسیون جهت اندازه گیری سیتوکین ها :

به منظور هموژنیزاسیون، ۵۰۰ میلی گرم از هر کبد با ۲ میلی‌لیتر بافر (pH=7.2) حاوی Tris 50 mmol، Triton 100-x 0.5% و Nacl 150 mmol و کوکتل مهارکننده پروتئاز Roche (آلمان) توسط دستگاه هموژنایزر مخلوط شد. محلول هموژنایز شده سپس با سانتریفوژ یخچال دار با دور g ۴۰۰۰ در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شده و در نهایت برای اندازه‌گیری سیتوکین‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

روش اندازه گیری سایتوکین ها

سطح سایتوکین های IL-1β، IL-6، TNFα و IL-10 نمونه‌های بافتی تهیه شده طبق دستورالعمل کیت‌های ELISA مخصوص اندازه‌گیری سایتوکاین‌ها که از شرکت آلمانی Eastbiopharm خریداری گردید، اندازه‌گیری شد.

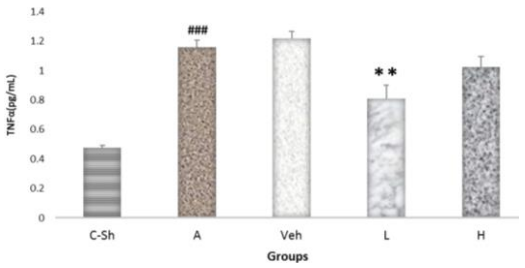
تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده ها در این مطالعه از نرم‌افزار SPSS نسخه بیست استفاده شد. میانگین داده‌ها در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و سپس آزمون Tukey آنالیز گردیدند. نتایج نهایی به صورت Mean±SEM گزارش و P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

اثر شیلاجیت برسطح سایتوکین‌های TNFα، IL-1β، IL-6 و IL-10 درگروه‌های کلستازیس داخل کبدی:

نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد که TNFα در گروه استامینوفن (A=1.160±0.462) نسبت به گروه کنترل شم (C-Sh=0.4750±0.0162) افزایش معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) و در گروه دوز کم شیلاجیت (L=0.8079±0.092) نسبت به گروه استامینوفن (A=1.160±0.462) کاهش معنی‌داری نشان می‌دهند (p<۰/۰۵). در گروه دوز زیاد شیلاجیت (H=1.0244±0.070) نسبت به گروه استامینوفن (A=1.160±0.462) کاهش یافته که این کاهش معنی‌دار نبود. هم‌چنین درگروه Veh شیلاجیت (Veh=1.2179±0.047) با گروه استامینوفن (A=(1.160±0.462) اختلاف معنی دار مشاهده نگردید.



نمودار شماره ۱: اثر دوزهای مختلف شیلاجیت بر TNFα درآسیب داخل کبدی

** : P <0.05 اختلاف معنی دار گروه درمان شده با دوز کم شیلاجیت (L) با گروه A

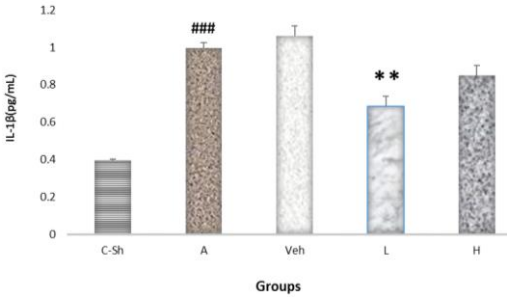
###: P<0.001 اختلاف معنی دار گروه A با گروه Veh

C-Sh : گروه کنترل-شم A: استامینوفن، L: دوز کم شیلاجیت (150 mg/kg)، H: دوز زیاد شیلاجیت (250 mg/kg) ، Veh: حلال

نمودار شماره ۲ نشان می دهد که IL-1β در گروه استامینوفن(A=0.9969± 0.030) نسبت به گروه کنترل-شم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

(C-Sh =0.3943±0.008) افزایش معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) و در گروه دوز کم شیلاجیت (L=0.6848± 0.055) نسبت به گروه استامینوفن (A=0.9969± 0.030) کاهش معنی‌داری نشان می‌دهند (p<۰/۰۱) و درگروه دوز زیاد شیلاجیت (H=0.8509± 0.053) نسبت به گروه استامینوفن (A=0.9969±0.030) کاهش یافته که این کاهش معنی‌دار نبود. بین گروه حلال (Veh=1.0615± 0.052) با گروه استامینوفن (A=0.9969±0.030) اختلاف معنی‌دار مشاهده نگردید.



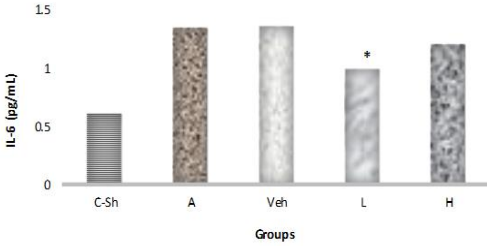
نمودار شماره ۲: اثر دوزهای مختلف شیلاجیت بر IL-1β در آسیب داخل کبدی

** : P <0.05 اختلاف معنی دار گروه درمان شده با دوز کم شیلاجیت (L) با گروه A

: P<0.001 اختلاف معنی دار گروه A با گروه Veh

C-Sh :گروه کنترل-شم، A:استامینوفن، L: دوز کم شیلاجیت (150 mg/kg)، H: دوز زیاد شیلاجیت (250 mg/kg)، Veh: حلال

نمودار شماره ۳ نشان می‌دهد که میزان IL-6 در گروه استامینوفن (A=1.335±0.028) نسبت به گروه کنترل-شم (C-Sh= 0.6086±0.0147) افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد (p< ۰/۰۰۱) و میزان این سایتوکاین در گروه دوز کم شیلاجیت (L=1.0091±0.114) و گروه دوز زیاد شیلاجیت (H=1.2068±0.051) نسبت به گروه استامینوفن (A=1.335± 0.028) کاهش یافته که این کاهش هم در گروه دوز کم و هم در گروه دوز زیاد معنی‌دار بود (p< ۰/۰۵) ولی بین گروه حلال (Veh=1.3731±0.036) با گروه استامینوفن (A=1.335±0.028) اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد.



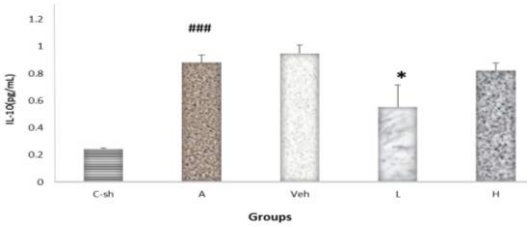
نمودار شماره ۳: اثر دوزهای مختلف شیلاجیت بر IL-6 در آسیب داخل کبدی

** : P <0.05 اختلاف معنی دار گروه درمان شده با دوز کم شیلاجیت (L) با گروه A

: P<0.001 اختلاف معنی دار گروه A با گروه Veh

C-Sh :گروه کنترل-شم، A: استامینوفن، L: دوز کم شیلاجیت (150 mg/kg)، H: دوز زیاد شیلاجیت (250 mg/kg)، Veh: حلال

نمودار شماره ۴ نشان می دهد که میزان IL-10 در گروه استامینوفن (A=0.8808 ± 0.054) نسبت به گروه کنترل-شم (C-Sh =0.2429±0.006) افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد(p< ۰/۰۰۱) و میزان این سایتوکاین در گروه دوز کم شیلاجیت (L=0.5536±0.161) و گروه دوز زیاد شیلاجیت (H=0.8212±0.055) نسبت به گروه استامینوفن (A=0.8808±0.054) کاهش یافته که این کاهش در گروه دوز کم معنی‌دار بود (p< ۰/۰۵) ولی درگروه دوز زیاد معنی‌دار نبوده است و نیز بین گروه حلال (Veh=0.9488±0.063) با گروه استامینوفن (A=0.8808±0.054) اختلاف معنی دار مشاهده نشد.



نمودار شماره ۴: اثر دوزهای مختلف شیلاجیت بر IL-10 درآسیب داخل کبدی

*P<0.05 اختلاف معنی دار گروه درمان شده با دوز کم شیلاجیت (L)با گروه A

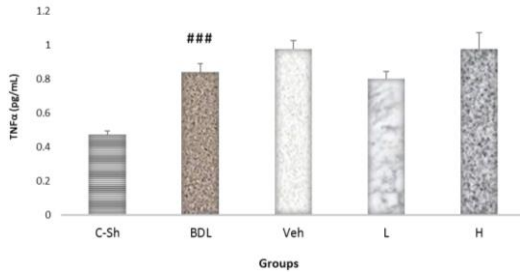
P<0.001 اختلاف معنی دار گروه A با گروه Veh،

C-Sh :گروه کنترل-شم ,A: استامینوفن، L: دوز کم شیلاجیت (150 mg/kg)، H: دوز زیاد شیلاجیت (250 mg/kg)، Veh: حلال

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

اثر شیلاجیت بر سطح سایتوکین های TNFα، IL-1β، IL-6 و IL-10 در گروه های کلستازیس خارج کبدی:

نمودار شماره ۵ نشان می‌دهد که TNFα در گروه انسداد مجرای صفراوی (BDL=0.8396±0.050) نسبت به گروه کنترل شم (C-Sh=0.4745±0.019) افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد (P<0.001) ولی در گروه‌های Veh (Veh=0.9747±0.052) و دوز کم شیلاجیت (L=0.8019±0.043) و دوز زیاد شیلاجیت (H=0.974±0.098) نسبت به گروه انسداد مجرای صفراوی (BDL=0.8396±0.050) اختلاف معنی داری مشاهده نگردید.



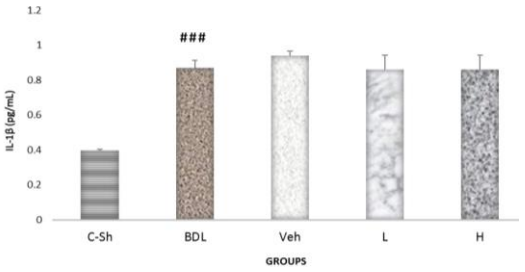
نمودار شماره ۵: اثر دوزهای مختلف شیلاجیت بر TNFα در کلستازیس خارج کبدی

***: P<0.001 اختلاف معنی دار گروه BDL با گروه C-Sh

BDL: انسداد مجرای صفراوی،Veh: حلال، C-Sh: شم کنترل، L: دوز کم شیلاجیت (150 mg/kg)، H: دوز زیاد شیلاجیت(250 mg/kg)

نمودار شماره ۶ نشان می دهد که IL-1β در گروه انسداد مجرای صفراوی(BDL=0.8686±0.044) نسبت به گروه کنترل شم (C-Sh=0.3961±0.007) افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد(p< ۰/۰۰۱)، ولی در گروه‌های ویکل (Veh=0.939±0.027) و دوز کم شیلاجیت (L=0.8614±0.080)و دوز زیاد شیلاجیت (H=0.8613±0.080) نسبت به گروه انسداد مجرای صفراوی (BDL=0.8686±0.044) اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید.

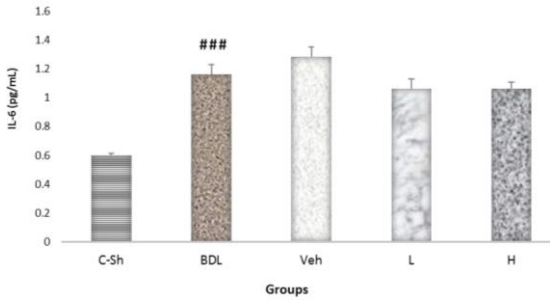
نمودار شماره ۷ نشان می دهد که 1L-6 در گروه انسداد مجرای صفراوی (BDL=1.163±0.068) نسبت به گروه کنترل شم (C-Sh=0.6011±0.014) افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد(p<۰/۰۰۱) و در گروه‌های دوز کم شیلاجیت (L=1.0606±0.067) و دوز زیاد شیلاجیت (H=1.0636±0.045) نسبت به گروه انسداد مجرای صفراوی(BDL=1.163±0.068) کاهش مشاهده شد ولی این کاهش معنی‌داری نبود. هم‌چنین بین گروه ویکل (Veh=1.2844±0.067) با انسداد مجرای صفراوی (BDL=1.163±0.068) اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید.



نمودار شماره ۶: اثر دوزهای مختلف شیلاجیت بر IL-1β در کلستازیس خارج کبدی

***:P<0.001 اختلاف معنی دار گروه BDL با گروه C-Sh

BDL: انسداد مجرای صفراوی،Veh: حلال، C-Sh : شم کنترل، L : دوز کم شیلاجیت (150 mg/kg)، H: دوز زیاد شیلاجیت (250 mg/kg)



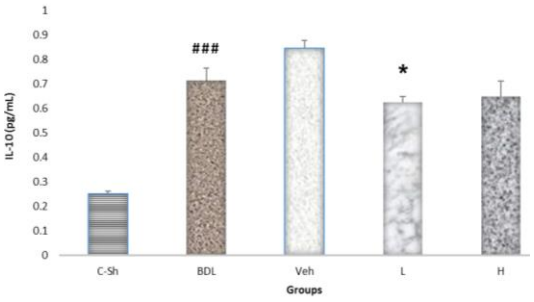
نمودار شماره ۷: اثر دوزهای مختلف شیلاجیت بر IL-6 در کلستازیس خارج کبدی

***: P<0.001 اختلاف معنی دار گروه BDL با گروه C-Sh

BDL: انسداد مجرای صفراوی، Veh: حلال، C-Sh: شم کنترل، L: دوز کم شیلاجیت (150 mg/kg)، H: دوز زیاد شیلاجیت (250 mg/kg)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

نمودار شماره ۸ نشان می‌دهد که IL-10 در گروه انسداد مجرای صفراوی (BDL=0.7138±0.050) نسبت به گروه کنترل شم (C-Sh=0.2525±0.010) افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد (p< ۰/۰۰۱) و در گروه دوز کم شیلاجیت (L=0.6243±0.025) نسبت به گروه انسداد مجرای صفراوی (BDL=0.7138±0.050) کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد (p<۰/۰۵). هم‌چنین بین گروه‌های دوز زیاد شیلاجیت (H=0.6488±0.062) و ویکل (Veh=0.8461±0.032) با گروه انسداد مجرای صفراوی (BDL=0.7138±0.050) اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.



نمودار شماره۸: اثر دوزهای مختلف شیلاجیت بر IL-10 در کلستازیس خارج کبدی

*: P<0.001 اختلاف معنی دار گروه BDL با گروه C-Sh

BDL: انسداد مجرای صفراوی، Veh: حلال،C-Sh : شم کنترل، L: دوز کم شیلاجیت (150 mg/kg) ،H : دوز زیاد شیلاجیت (250 mg/kg)

بحث

نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که مصرف مقادیر مشخصی از شیلاجیت، سطوح افزایش یافته سایتوکاین‌های IL-10، IL-6، TNFα و IL-1β ناشی از مصرف دوز زیاد استامینوفن و IL-10 در کولستاز خارج کبدی را کاهش می‌دهد. اما بر سایر این سیتوکین‌ها در کولستاز خارج کبدی ناشی از بستن مجرای صفراوی اثری ندارد.

مسمومیت با مصرف بیش از حد (overdose) استامینوفن یکی از علل آسیب های کبدی معرفی شده است(۳۱). مشخص شده است که مکانیسم آسیب کبدی ناشی از استامینوفن به دلیل خود استامینوفن نیست، بلکه ناشی از ایجاد متابولیت سمی آن یعنی -N استیل-P-بنزوکینین ایمین می‌باشد که از طریق سیستم سیتوکروم P450 ایجاد می‌شود(۳۱). به‌طور طبیعی ذخایر گلوتاتیون کبدی با اتصال به متابولیت‌های توکسیک مانع آسیب سلول کبدی می گردند(۵،۴،۱). تحقیقات نشان داده است که کاهش ترشح GSH در آسیب‌های کبدی، تحت تاثیر جریان صفراوی وابسته به گروه‌های تیول قرار دارد و یا توسط القای سیتوکاین‌های پیش التهابی وساطت می‌شود(۳۳). هم‌چنین گزارش شده که التهاب نقش مهمی در پیشرفت آسیب‌های کبدی ایفا می کند(۳).

گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن (ROS/NOS) نیز اغلب در مسمومیت کبدی درگیرند. عوامل مسمومیت‌زا با افزایش تولید NOS و ROS، القای آنزیم نیتریک اکساید سنتاز، افزایش Ca^{2+} داخل سلولی و تحرک فعالیت فاگوسیت‌ها می توانند ایجاد آسیب کبدی کنند. هم‌چنین نقش گالاکتوزآمین که سبب فعالیت رادیکال‌های آزاد می‌شود، در سمیت کبدی شناخته شده است(۳۳).

واکنش‌های مجاری و واکنش‌های التهابی در فیبروپلازی پورتال و پری پورتال نقش مهمی را در آسیب کبدی ایفا می کنند. اپیتلیوم مجاری یک‌سری مواد فعال زیستی از قبیل سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها (TNFα, IL6, IL8, NO)را ترشح می‌کند که نقش بالقوه‌ای در فیبروژنزیز دارند(۳۴). در آسیب‌های کبدی، نفوذ وسیع سلول‌های التهابی به ویژه لکوسیت‌ها (که سایتوکاین‌ها را می‌سازند)، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها به پارانشیم بافت کبد و مجاری پورتال، صورت می گیرد. هم چنین، سلول های ستاره ای کبد که در حالت طبیعی به صورت غیرفعال می‌باشند، به دنبال استرس اکسیداتیو فعال می‌شوند و بعد از تغییر شکل به سلول‌های ایمنی بیان‌کننده α-SMA (آلفا -اکتین عضله صاف)، موجب سنتز و تجمع کلاژن در ماتریکس خارج سلولی می گردند(۳۵). از سوی دیگر، لوکوسیت‌ها به طور بالقوه با تولید بعضی میانجی‌های فیبروزی نظیر TGFβ1

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

(Transforming growth factor-beta 1) بر سلول‌های ستاره‌ای کبد اثرگذاشته و موجب افزایش سنتز ماتریکس خارج سلولی در بیماری‌های مختلف کبدی می‌گردد(۳۶).

نشان داده شده است که در پاسخ به آسیب کبدی، یک سری واسطه‌های سمی از جمله فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (TNF-α)، اینتر لوکین ۱ (IL-1) و اکسید نیتریک از ماکروفاژها آزاد می‌شود(۳۷).

گزارش شده موادی که خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی دارند در آسیب‌های کبدی نقش حفاظتی ایفا می‌کنند از جمله فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره برگ Boerhaavia diffusa، که نقش هپاتوپروتکتیو آن در آسیب کبدی ناشی از استامینوفن مشخص شده است(۳۷). شیلاجیت دارای اثر ضد التهابی بسیار قوی(۲۰، ۳۹-۴۱)، آنتی‌اکسیدانی(۴۲،۲۷) و آرامش‌بخشی(۴۳)، adaptogenic، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و آنتی‌دیس لیپیدمیک(۴۴،۴۰) می باشد و شیلاجیت می‌تواند باعث افزایش در میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) و گلوتاتین پراکسیداز (GPX) در Striatum و قشر فرونتال در موش‌ها شود(۴۱).

در مطالعات گذشته، اثرات ضدالتهابی نیز برای شیلاجیت گزارش شده است(۲۱). هم‌چنین گزارش شده که تجویز عصاره شیلاجیت در موش‌های سوری باعث کاهش التهاب و درد در فاز اول تست فرمالین و هم‌چنین در تست writing می‌گردد(۳۹).

درگزارش دیگری آمده که شیلاجیت می‌تواند باعث کاهش شدید التهاب ناشی از کاراژنین در موش صحرایی شود(۴۰). هم‌چنین تحقیقات گروه نویسندگان نشان داد که این ماده دارای اثرات آنتی اکسیدان و ضد التهابی بر آسیب ترومای مغزی است که خود نشان دهنده اثرات آنتی اکسیدان و ضد التهابی این ماده است (۴۵). اسید فولویک موجود در شیلاجیت به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی در مطالعات متعددی موجب کاهش آسیب بافت کبدی در موش‌های تیمار شده با تتراکلرید کربن(۴۶)، دریافت‌کننده چربی بالا(۴۷) و متوتروکسات(۴۸) شده است.

مطالعات پیشین نشان داده اند که کوئرستین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود با کاهش میزان سایتوکین‌های التهابی IL-1، IL-6 و IL-8 باعث کاهش عوارض کبدی در سیروز الکلی می‌گردد. هم‌چنین اثر کاهنده کوئرستین بر TNF-α به عنوان یکی از واسطه های اصلی تخریب کبد گزارش شده است(۴۹).

حذف یا کاهش TNFα در کلستازیس باعث کاهش آسیب‌های کبدی و فیبروز می‌شود(۵۰). در ارتباط با اینترلوکین ۱۰ به عنوان یک سیتوکین ضدالتهابی که با مصرف شیلاجیت بعد از مصرف دوز زیاد استامینوفن و انسداد مجرای صفراوی کاهش یافته است، گزارشاتی وجود دارد که در طی عفونت‌ها، اینترلوکین ۱۰ فعالیت سلول‌های Th1، NK و ماکروفاژها و هم‌چنین هرآن‌چه را که برای حذف مطلوب پاتوژن لازم است را مهار می‌کند، اما هم‌چنین در آسیب بافتی نیز شرکت می‌کند. این سیتوکین می‌تواند هم مانع حذف پاتوژن و هم سبب اصلاح آسیب ایمنی شود(۵۱). در گزارش دیگری آمده است که حذف تجربی اینترلوکین ۱۰ و یا مهار سیگنالینگ آن می‌تواند کنترل پاتوژن را بهبود ببخشد و شدت بیماری را کاهش دهد(۵۳،۵۲). در مطالعه دیگری اشاره شده است که اگر غلظت‌های بالای اینترلوکین ۱۰ در طی عفونت ها به عنوان یک علت تلقی شود، این فرایند می‌تواند کلیرانس پاتوژن را مهار کند اما اگر این افزایش غلظت نتیجه‌ای از توان بالای آسیب باشد، افزایش غلظت آن سبب کاهش التهاب می‌شود(۵۴). هم‌چنین گزارش شده علاوه بر زمان، مقادیر نسبی تولید سیتوکین‌های پیش التهابی و ضدالتهابی برای بهبودی مناسب آسیب‌ها مهم می‌باشند (۵۲)؛ لذا با توجه به این موارد، کاهش سایتوکاین ضد التهابی IL-10 احتمالاً همراه با کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی IL-1β، IL-6 و TNFα به وسیله شیلاجیت در این مطالعه می تواند عوارض وآسیب های کبد را کاهش دهد.

این مطالعه نشان داد سطوح سایتوکین‌های التهابی IL-6، IL-1β و TNFα در آسیب داخل کبدی در این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

مدل حیوانی به وسیله درمان با شیلاجیت کاهش معنی داری نشان می دهد، لذا می توان گفت شیلاجیت به عنوان یک ماده هپاتوپروتکتیو احتمالی در آسیب داخل کبدی در برابر مصرف زیاد استامینوفن موثر است.

References

1. Michael Trauner, Claudia Daniela Fuchs, Emina Halilbasic, Gustav Paumgartner. New Therapeutic Concepts in Bile Acid Transport and Signaling for Management of Cholestasis. Review| Hepatology 2017; 65(4): 1393-1404.
2. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. J Hepatol 2009; 51(3): 565-580.
3. Woolbright BL, Antoine DJ, Jenkins RE, Bajt ML, Park BK, Jaeschke H. Plasma biomarkers of liver injury and inflammation demonstrate a lack of apoptosis during obstructive cholestasis in mice. Toxicol Appl Pharmacol 2013; 273(3): 524-531.
4. Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. Am J Gastroenterol 2000; 95(5): 1130-1138.
5. Poupon R, Chazouillères O, Poupon RE. Chronic cholestatic diseases. J Hepatology 2000; 32(1): 129–140.
6. Yang H, Antoine DJ, Andersson U, Tracey KJ. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. J leukoc Biol 2013; 93(6): 865-873.
7. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: from pathobiology to pharmacological targets. World J Gastroenterol 2006; 12(28): 4445-4451.
8. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, Fuchsbichler A, Zollner G, Tsybrovskyy O, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. Gastroenterology 2006; 130(2): 465-481.
9. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology 2006; 130(3): 715-720.
10. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and longterm prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2008; 48(3): 871-877.
11. Liu Y, Binz J, Numerick MJ, Dennis S, Luo G, Desai B, et al. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra-and extrahepatic cholestasis. J Clin Invest 2003; 112(11): 1678-1687.
12. Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G.Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. J Clin Gastroenterol 2005; 39(4 Suppl): S111-S124.
13. Huang L1, Zhao A, Lew JL, Zhang T, Hrywna Y, Thompson JR, et al. Farnesoid X receptor activates transcription of the phospholipid pump MDR3. J Biol Chem 2003; 278(51): 51085-51090.
14. Moschetta A, Bookout AL, Mangelsdorf DJ. Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model. Nat Med 2004; 10(12): 1352-1358.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

15. Peña-Méndez EM, Havel, J, Patočka J. Humic substances-compounds of still unknown structure: applications in agriculture, industry, environment, and biomedicine. J Appl Biomed 2005; 3 :13-24.
16. Ghosal S, Reddy J, Lal V. Shilajit I: chemical constituents. J Pharm Sci 976; 65(5): 772-773.
17. Shakir N, Salim N, Bhatty M. Studies on 'Silajit (Asphalt) Part-I. Pak J Sci Industr Res 1965; 28-30.
18. Vucskits AV, Hullár I, Bersényi A, Andrásofszky E, Kulcsár M, Szabó J. Effect of fulvic and humic acids on performance, immune response and thyroid function in rats. J Anim Physiol Anim Nutr 2010; 94(6): 721-728.
19. Pant KB, Singh B, Thakur N. Shilajit: a humic matter panacea for cancer. Int J Toxicol Pharmacol Res 2012; 4(2): 17-25.
20. Lown JF, Gill K, Cutler S, Cutler H, Pollock S. Anti-inflammatory humate compositions and methods of use thereof. Google Patents. 2006.
21. Goel RK, Banerjee RS, Acharya SB. Antiulcerogenic and anti inflammatory studies with shilajit. J Ethnopharmacol 1990; 29(1): 95-103.
22. Van Rensburg CE, Snyman JR, Mokoele T, Cromarty AD. Brown coal derived humate inhibits contact hypersensitivity; an efficacy, toxicity and teratogenicity study in rats. Inflammation 2007; 30(5): 148-152.
23. van Rensburg CE. Naude PJ. Potassium humate inhibits complement activation and the production of inflammatory cytokines in vitro. Inflammation 2009; 32(4): 270-276.
24. Burger D, DAYER JM. Cytokines, Acute Phase Proteins, and Hormones. Ann N Y Acad Sci 2002; 966(1): 464-473.
25. Ambrosino G, Naso A, Feltracco P, Carraro P, Basso SM, Varotto S, et al. Cytokines and liver failure: modification of TNF-and IL-6 in patients with acute on chronic liver decompensation treated with Molecular Adsorbent Recycling System (MARS). Acta Biomed 2003; 74(Suppl 2): 7-9.
26. Lin CC, Hsu YF, Lin TC, Hsu HY. Antioxidant and hepatoprotective effects of punicalagin and punicalin on acetaminopheninduced liver damage in rats. Phytother Res 2001; 15(3): 206-212.
27. Bhattacharya SK, Sen AP, Ghosal S. Effects of shilajit on biogenic free radicals. Phytother Res 1995; 9(1): 56-59.
28. Olteanu D, Filip A, Mureşan A, Nagy A, Tabaran F, Moldovan R, et al. The effects of chitosan and low dose dexamethasone on extrahepatic cholestasis after bile duct ligation in Wistar rats. Acta Physiol Hung 2012; 99(1): 61-73.
29. Yu JY, Ha JY, Kim KM, Jung YS, Jung JC, Oh S. Anti-inflammatory activities of licorice extract and its active compounds, glycyrrhizic acid, liquiritin and liquiritigenin, in BV2 cells and mice liver. Molecules 2015; 20(7): 13041-13054.
30. Jung CR, Schepetkin IA, Woo SB, Khlebnikov AI, Kwon BS. Osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells by Mumie extract. Drug Develop Res 2002; 57(3): 122-133.
31. Dong H, Haining RL, Thummel KE, Rettie AE, Nelson SD. Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. Drug Metab Dispos 2000; 28(12): 1397-1400.
32. Shoda J1, Kano M, Oda K, Kamiya J, Nimura Y, Suzuki H, et al. The expression levels of plasma membrane transporters in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

the cholestatic liver of patients undergoing biliary drainage and their association with the impairment of biliary secretory function. Am J Gastroenterol 2001; 96(12): 3368-3378.

33. Myagmar BE, Shinno E, Ichiba T, Aniya Y. Antioxidant activity of medicinal herb Rhodococcum vitis-idaea on galactosamine-induced liver injury in rats. Phytomedicine 2004; 11(5): 416-423.
34. Thirunavukkarasu C, Watkins SC, Gandhi Cr. Mechanisms of endotoxininduced NO, IL6, and TNFα production in activated rat hepatic stellate cells: Role of p38 MAPK. Hepatology 2006; 44(2): 389-398.
35. MS Wu, Liao CW, Du WY, Kao TC, Su KE, Lin YH, et al. Enhanced expression of transforming growth factor-β1 in inflammatory cells, α-smooth muscle actin in stellate cells, and collagen accumulation in experimental granulomatous hepatitis caused by Toxocara canis in mice. Acta Tropica 2008; 105(3): 260-268.
36. Maher JJ. Interactions between hepatic stellate cells and the immune system. Semin liver Dis 2001; 21(3):417-426.
37. Nelson SD. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. Semin liver Dis 1990; 10(4): 267-278.
38. Golestan Jahromi M, Nabavizadeh F, Vahedian J, Nahrevanian H, Dehpour AR, Zare-Mehrjardi A. Protective effect of ghrelin on acetaminophen-induced liver injury in rat. Peptides 2010; 31(11): 2114-2117.
39. Malekzadeh G, Dashti-Rahmatabadi MH, Zanbagh S, Akhavi Mirab-bashii A. Mirab-bashii, Mumijo attenuates chemically induced inflammatory pain in mice. Altern Ther Health Med 2015; 21(2): 42-47.
40. Stohs SJ. Safety and efficacy of shilajit (mumie, moomiyo). Phytother Res 2014; 28(4): 475-479.
41. Ghosal S. Free radicals, oxidative stress and antioxidant defense. Phytomedica 2000; 21(1-2): 1-8.
42. Joukar S1, Najafipour H, Dabiri S, Sheibani M, Sharokhi N.Cardioprotective effect of mumie (shilajit) on experimentally induced myocardial injury. Cardiovasc Toxicol 2014; 14(3): 214-221.
43. Jaiswal A, Bhattacharya S. Effects of Shilajit on memory, anxiety and brain monoamines in rats. Indian J Pharmacol 1992; 24(1): 12-17.
44. Wright G, Shawcross D, Olde Damink SW, Jalan R. Brain cytokine flux in acute liver failure and its relationship with intracranial hypertension. Metab Brain Dis 2007; 22(3-4): 375-388.
45. Khaksari M, Mahmmodi R, Shahrokhi N, Shabani M, Joukar S, Aqapour M. The effects of shilajit on brain edema, intracranial pressure and neurologic outcomes following the traumatic brain injury in rat. Iran J Basic Med Scie 2013; 16(7): 858-864 (Persian).
46. Ebaid H, Bashandy SA, Alhazza IM, Rady A, El-Shehry S. Folic acid and melatonin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats. Nutr Metab 2013; 10(1): 20.
47. Sarna LK, Wu N, Wang P, Hwang SY, Siow YL, O K. Folic acid supplementation attenuates high fat diet induced hepatic oxidative stress via regulation of NADPH oxidase. Can J Physiol Pharmacol 2012; 90(2): 155-165.
48. Soliman ME. Evaluation of the possible protective role of folic acid on the liver toxicity ınduced experimentally by methotrexate in adult male albino rats. Egypt J Histol. 2009; 32(1): 118-128.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

49. Chen X. Protective effects of quercetin on liver injury induced by ethanol. Pharmacogn Mag 2010; 6(22): 135-141.
50. Geier A1, Dietrich CG, Trauner M, Gartung C. Extrahepatic cholestasis downregulates Oatp1 by TNFα signalling without affecting Oatp2 and Oatp4 expression and sodiumindependent bile salt uptake in rat liver. Liver Int 2007; 27(8): 1056-1065.
51. Couper KN1, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. J Immunology. 2008; 180(9): 5771-5777.
52. Couper KN, Blount DG, Wilson MS, Hafalla GC, Belkaid Y, Kamamaka M, et al. IL-10 from CD4+ CD25− Foxp3− CD127− adaptive regulatory T cells modulates parasite clearance and pathology during malaria infection. PLoS Pathog 2008; 4(2): e1000004.
53. Hesse M1, Piccirillo CA, Belkaid Y, Prufer J, Mentink-Kane M, Leusink M, et al. The pathogenesis of schistosomiasis is controlled by cooperating IL-10-producing innate effector and regulatory T cells. J Immunol 2004; 172(5): 3157-3166.
54. Groux H1, Cottrez F, Rouleau M, Mauze S, Antonenko S, Hurst S, et al. A transgenic model to analyze the immunoregulatory role of IL-10 secreted by antigen-presenting cells. J Immunol 1999; 162(3): 1723-1729.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]