

Protective Effects of Olanzapine on Irradiation-Induced Pulmonary and Cardiac Injury in Mice: A Histopathological Evaluation

Ali Mirmahdi¹,
Mansoor Mirzaei²,
Seyed Jalal Hosseinimehr³
Abbas Ali Karimpour Malakshah⁴
Hooman Zarei⁵
Fereshteh Talebpour Amiri⁴

¹ MS in Anatomical Sciences, Department of Anatomical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² PhD in Comparative Histology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Nuclear Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

(Received May 11, 2025; Accepted July 21, 2025)

Abstract

Background and purpose: Radiation therapy (IR) is a standard treatment for various thoracic malignancies. However, radiation-induced pulmonary and cardiac injuries can be life-threatening complications in these patients. Olanzapine (OLZ) is an atypical antipsychotic drug that exhibits antioxidant properties at low doses. The aim of this study was to evaluate the histopathological changes associated with radiotherapy-induced pneumonitis and cardiac injury, and to assess the protective effects of olanzapine against these conditions.

Materials and methods: In this experimental study, 30 BALB/c mice were randomly assigned to six groups: Control, IR (6 Gy, single dose on the eighth day of the study), OLZ (10 and 20 mg/kg for 10 consecutive days), IR+ OLZ (10 mg/kg), and IR + OLZ (20 mg/kg). Histopathological analysis was performed to assess structural changes in the myocardium and lungs on day 11 of the study. Data were analyzed using GraphPad Prism software, and statistical comparisons were made using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test.

Results: Our data showed that radiotherapy induced cardiac and pulmonary injury. Histopathological analysis revealed that olanzapine ameliorated structural cardiac damage, including fibrosis and macrophage infiltration, in irradiated mice. In lung histology, olanzapine reduced interstitial edema, inflammatory cell infiltration, alveolar wall thickening, alveolar collapse, and vascular congestion. Semi-quantitative evaluation demonstrated that the 20 mg/kg dose was more effective than the 10 mg/kg dose and the radiation-only group in improving the tissue structure of both the heart and lungs.

Conclusion: Overall, our study demonstrated the protective effects of olanzapine treatment against pulmonary and cardiac injuries, as evidenced by improvements in histological structure.

Keywords: irradiation, cardiotoxicity, lung injury, histopathology

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (247): 3-12 (Persian).

Corresponding Author: Fereshteh Talebpour Amiri - Fa School of Medicine, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran (E-mail: : ftaleb2001@yahoo.co.uk)

بررسی اثرات محافظتی الانزاپین بر آسیب ریوی و قلبی ناشی از پرتودرمانی در موش سوری: یک ارزیابی هیستوپاتولوژیکی

علی میرمهدی^۱
منصوره میرزایی^۲
سید جلال حسینی مهر^۳
عباسعلی کریم پور ملک شاه^۴
هومن زارعی^۵
فرشته طالب پور امیری^۴

چکیده

سابقه و هدف: پرتو درمانی (Irradiation; IR) به عنوان یکی از درمان‌های استاندارد برای انواع بدخیمی‌های قفسه سینه می باشد. اما آسیب ریوی و قلبی ناشی از تابش اشعه می تواند یکی از عوامل تهدید کننده زندگی در این بیماران باشد. الانزاپین (LZ) به عنوان یک داروی آنتی سایکوتیک آتپیک در دوز پایین دارای خاصیت آنتی اکسیدانی می باشد. این مطالعه با هدف، ارزیابی ویژگی های هیستوپاتولوژیک پنومونیت و آسیب قلبی ناشی از پرتو درمانی و تاثیر محافظتی الانزاپین بر آن، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر موش های BALB/c به صورت تصادفی به شش گروه، گروه کنترل، IR (با دوز ۶ گری، تک دوز، در روز هشتم مطالعه)، الانزاپین (با دوز ۱۰ و ۲۰ mg/kg برای ۱۰ روز متوالی)، 10mg/kg IR+OLZ (20mg/kg) و IR+OLZ تقسیم شدند. تجزیه و تحلیل هیستوپاتولوژیکی نیز برای مشاهده تغییرات ساختاری میوکارد و ریه در روز یازدهم مطالعه انجام شد. سپس داده ها با نرم افزار Graphpad Prism و آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: پرتو درمانی باعث آسیب قلبی و ریوی می شود. تجزیه و تحلیل هیستوپاتولوژیک نشان داد که اولانزاپین آسیب ساختاری قلب، مانند فیروز و نفوذ ماکروفاژها را در موش های تحت تابش بهبود می بخشد. در بافت شناسی ریه، ادم بافت بینایی، نفوذ سلول های التهابی، ضخیم شدن دیواره آلوئولی، فروپاشی آلوئولی و احتقان عروقی را کاهش داد. در یک ارزیابی نیمه کمی، نشان داده شد که دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم و همچنین گروه تابش، نقش مؤثرتری در بهبود ساختار بافت قلب و ریه ها دارد.

استنتاج: درمان الانزاپین را بر روی آسیب ریوی و قلبی با بهبود ساختار هیستولوژیکی، نقش محافظتی دارد.

واژه های کلیدی: درمان الانزاپین با بهبود ساختار هیستولوژیکی بر روی آسیب ریوی و قلبی نقش محافظتی دارد

E-mail: ftaleb2001@yahoo.co.uk

مؤلف مسئول: فرشته طالب پور - کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد مجتمع پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. کارشناسی ارشد علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دکتری بافت شناسی مقایسه ای، دانشکده علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد داروسازی هسته ای گروه داروسازی هسته ای، دانشکده داروسازی مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. استاد گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵. استادیار گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۲/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۲/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۴/۳۰

مقدمه

سالانه میلیون‌ها بیمار سرطانی در طول دوره درمان خود تحت پرتو درمانی قرار می‌گیرند (۱). پرتو درمانی یکی از مهم‌ترین روش‌ها برای درمان تومورهای بدخیم است. با این حال، در پرتو درمانی برای تومورهای قفسه سینه مانند سرطان سینه، سرطان ریه، سرطان مری و لنفوم مدیاستن، احشاء سالم داخل مدیاستن به ناچار تحت تأثیر تابش قرار می‌گیرند (۲، ۳).

در پرتو درمانی قفسه سینه، تعداد قابل توجهی از بیماران به دلیل تابش تصادفی به قلب، در معرض خطر ابتلا به نوعی بیماری قلبی قرار دارند و این بیماری قلبی عروقی اکنون شایع‌ترین علت مرگ در بین بازماندگان ناشی از سرطان می‌باشد (۴). در سال‌های اخیر، موارد مصرف و استفاده از پرتو درمانی به تدریج افزایش یافته است (۵). انجمن سرطان‌شناسی بالینی آمریکا نشان داده است که میزان آسیب قلبی ناشی از اشعه در بین بازماندگان سرطان، ۵ تا ۱۰ سال پس از درمان با رادیوتراپی، به ۱۰ تا ۳۰ درصد می‌رسد (۶). اگر چه تکنیک‌های مدرن پرتو درمانی، میزان مواجهه قلب با اشعه را کاهش داده‌اند، اما این روش‌ها هنوز هم می‌توانند باعث بیماری‌های قلبی عروقی شوند (۶).

بروز آسیب قلبی ناشی از اشعه می‌تواند به شکل حاد، تحت حاد یا مزمن ظاهر شود و از تظاهرات آن پریکاردیت، بیماری عروق کرونر (تشدید تصلب شرایین)، ناهنجاری‌های سیستم هدایتی قلب، التهاب دریچه‌ها، میوکاردیت و به ویژه فیروز پریکارد و میوکارد می‌باشد. این بیماری پیشرونده بوده؛ بنابراین می‌تواند تظاهرات آن چندین سال پس از پرتو درمانی از نظر بالینی آشکار شوند (۲). آسیب‌های ریوی ناشی از پرتو درمانی با توجه به مدت زمان در معرض اشعه قرار گرفتن به دو شکل پنومونیت زودرس (حاد، ۱ تا ۶ ماه پس از پرتو درمانی) و فیروز دیررس (مزمن، ۶ ماه پس از پرتو درمانی) تقسیم می‌شوند. حدود ۵ تا ۳۷ درصد از بیماران بعد از رادیوتراپی دچار آسیب ریوی می‌شوند.

در حال حاضر درمان‌های بالینی فعلی برای آسیب‌های ناشی از پرتو درمانی در درجه اول شامل استفاده از عوامل ضد التهابی شیمیایی و سیتوکین‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، عوامل آنتی اکسیدانی مانند کورتیکواستروئیدها یا IFN- γ می‌باشند (۷).

امروزه، با توجه به موارد استفاده بالای رادیوتراپی (RT) برای درمان سرطان، مدیریت عوارض جانبی درمان سرطان نسبت به گذشته اهمیت بیش‌تری دارد. در کنار تأثیر مثبت بر بافت سرطانی، تابش اشعه به عنوان یک تهدید برای بافت‌های سالم بدن محسوب می‌شود، از این رو نیاز به استراتژی‌های کاهش تشعشع بر بافت‌های سالم بدن می‌باشد (۱). آمیفوستین، به عنوان اولین رادیو پروتکتیو مورد تایید FBA که استفاده می‌شود به دلیل برخی اثرات بد ناشی از مصرف آن، کارایی آن را محدود می‌کند. با توجه به عوارض جانبی این دارو، محققین به دنبال عوامل دیگری با سمیت کم‌تر برای محافظت پرتوئی بهتر و کاهش احتمالی اثرات کشنده پرتوهای یونیزان پس از قرار گرفتن در معرض آن می‌باشند (۸). Olanzapine (OLA) با فرمول شیمیایی $C_{17}H_{21}ON_4S$ یک داروی آنتی سایکوتیک آتپیک است که برای درمان اسکیزوفری و اختلال دو قطبی و افسردگی استفاده می‌شود (۹). در مطالعات اخیر خاصیت آنتی اکسیدانی OLA بررسی شد. اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی OLA در مطالعات انسانی و حیوانی تایید شد (۱۰، ۱۱). هم‌چنین اثر محافظت پرتوئی OLA بر روی لنفوسیت‌های انسانی تایید گردید (۱۲). علاوه بر این، محققین اثر هم‌افزایی OLA و IR را در مطالعه *in vitro* نشان داده‌اند (۱۳).

اگر چه درمان با آنتی سایکوتیک‌های آتپیک در بیماری‌های روان‌پزشکی موثر می‌باشند، اما اثر OLZ بر آسیب قلبی و ریوی ناشی از تابش اشعه نیاز به بررسی بیش‌تر دارد. محققین در یک مطالعه انسانی نشان داده‌اند اگر چه مصرف طولانی مدت استفاده از آنتی سایکوتیک‌ها منجر به پریکاردیت و آسیب قلبی

می‌شود، اما محققین تأیید کردند که ریسک آسیب قلبی با مصرف الانزاین بسیار پایین می‌باشد (۱۴). از آنجایی که داده‌های مربوط به عوامل محافظت پرتوی در درمان بیماران سرطانی مهم است، این مطالعه پتانسیل محافظت پرتویی الانزاین را بر روی بافت‌های قلب و ریه موش‌های سوری نر ارزیابی کرد. با توجه به موارد فوق این فرضیه مطرح می‌شود که OLA می‌تواند اثر محافظتی بر آسیب قلبی و ریوی ناشی از IR را داشته باشد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر تشعشع بر آسیب قلبی و ریوی متعاقب رادیوتراپی با ارزیابی هیستوپاتولوژیکی بوده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد تحقیق

این مطالعه حیوانی توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با شماره ثبت IR.MAZUMS.AEC.1403.099 تأیید شده است. در این مطالعه تجربی، ۳۰ موش سوری BALB/C نر بالغ ۶-۸ هفته با وزن 30-35g استفاده شد که از مرکز تحقیقات حیوانات دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران تهیه گردید. این حیوانات به منظور سازگاری با محیط، ۱ هفته در قفس‌های خود با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری و تحت شرایط محیطی استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای 28°C - 26°C و رطوبت $50\pm 10\%$) قرار گرفتند. آزمایشات با توجه به دستورالعمل‌های کمیته کنترل و نظارت بر حیوانات آزمایشگاهی، و کمیته اخلاق حیوانات انجام شد.

طراحی و گروه‌های تحقیق

موش‌ها به شش گروه که هر گروه شامل پنج سر موش بود، تقسیم شدند. گروه کنترل، موش‌ها برای مدت ۱۰ روز محلول نرمال سالین از طریق گاوژ دریافت کردند، گروه IR، موش‌ها برای ۱۰ روز نرمال سالین

به‌صورت گاوژ دریافت کردند و در روز ۸ مطالعه توسط منبع پرتو با یک دوز اشعه ۶ گری به شکم موش تحت IR قرار گرفتند، گروه OLA ۱۰، موش‌ها فقط به‌صورت گاوژ OLA 10 mg/kg را برای مدت ۱۰ روز دریافت کردند، گروه OLA ۲۰، موش‌ها فقط به‌صورت گاوژ OLA 20 mg/kg را برای مدت ۱۰ روز دریافت کردند، گروه IR + OLA ۱۰، موش‌ها در روز ۸ مطالعه تحت IR قرار گرفتند و ۷ روز قبل و ۳ روز بعد از IR، به‌صورت گاوژ OLA دریافت کردند و گروه IR + OLA ۲۰، موش‌ها در روز ۸ مطالعه تحت IR قرار گرفتند و ۷ روز قبل و ۳ روز بعد از IR، به‌صورت گاوژ OLA دریافت کردند. دوز انتخابی الانزاین در مطالعات انسانی بیماران اسکیزوفرنی و مطالعات حیوانی اثر محافظت پرتوی الانزاین بر سیستم عصبی و بافت کبد انتخاب گردید (۱۷-۱۵). محققین نشان دادند الانزاین با کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند نقش موثر درمانی داشته باشد.

تابش اشعه یونیزان

برای تابش دهی به شکل Total body، موش‌ها در یک صفحه پلاکس گلاس قرار داده شدند. همه قسمت‌های بدن حیوانات به صورت کلی با فاصله ۸ cm از منبع تا پوست تحت تابش با استفاده از اشعه گاما با دوز ۶ گری قرار گرفتند.

جمع‌آوری نمونه

هر یک از گروه‌های ۶ گانه موش‌های سوری در روز یازدهم مطالعه با مواد بیهوشی کتامین (۵ mg/kg) و زایلازین (۵۰ mg/kg) بیهوش شدند. سپس با چک کردن رفلکس درد، تحت جراحی قرار گرفتند. برای جمع‌آوری نمونه‌های قلب و ریه، ناحیه توراکس در خط وسط برش داده شد و سپس قلب و ریه حیوانات خارج گردید و در فرمالین ۱۰ درصد جهت تهیه مقاطع هیستولوژی و تجزیه و تحلیل بافت شناسی فیکس گردید.

ارزیابی هیستوپاتولوژیکی

بعد از فیکس نمونه‌ها برای مدت ۴۸ ساعت، آبیگری از طریق الکل‌های درجه‌بندی شده، شفاف سازی با زایلن، و بلوک گیری با پارافین انجام شد. از قالب‌های پارافینی برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرومتر با میکروتوم دوار تهیه گردید. طبق پروتکل استاندارد رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین انجام شد. سپس برای ارزیابی نیمه کمی، ساختار بافتی ریه در زیر میکروسکوپ بر اساس ارتشاح سلول‌های التهابی (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها) و گلبول‌های قرمز در کیسه آلئولی یا ناحیه اطراف عروقی، تراوش کیسه آلئولی، کلاپسه شدن کیسه آلئولی، تصلب شرایین هیالین، ضخیم شدن دیواره‌های آلئولی، ادم، احتقان و خونریزی درجه‌بندی و در مقیاس ۰-۴ امتیازدهی شدند. مقیاس ۰ (ریه طبیعی)، ۱ (خفیف)، ۲ (خفیف)، ۳ (متوسط) و ۴ (شدید) برای آسیب تعیین شد. برای ارزیابی نیمه کمی، ده فیلد در هر سکشن و ۶۰ فیلد در هر گروه با بزرگنمایی $\times 200$ به طور تصادفی برای هر رت انتخاب شدند و توسط یک بافت شناس بی‌اطلاع به گروه‌های درمانی با استفاده از میکروسکوپ نوری (المپوس، توکیو، ژاپن) با دقت بررسی گردید. میانگین امتیاز تمام فیلدهای بررسی شده به عنوان امتیاز در هر حیوان در نظر گرفته شد (۱۸).

برای ارزیابی هیستوپاتولوژیکی قلب، بافت قلب موش‌ها بعد از رنگ آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین، مورد بررسی قرار گرفت و با امتیازدهی بافت شناسی ارزیابی شد. بر اساس سیستم‌های امتیازدهی تثبیت شده‌ای که توسط گورس و همکاران و کریشنامورتی و همکاران شرح داده شده است، ۴ پارامتر کلیدی از قبیل ارتشاح سلول‌های التهابی، ادم اطراف عروق، آسیب کاردیومیوسیت و فیروز در یک مقیاس نیمه کمی ۰-۳ امتیازدهی شدند. امتیاز ۰ نشان دهنده عدم وجود یافته پاتولوژیک مربوطه است، در حالی که امتیاز ۳ نشان دهنده بالاترین شدت است. مقادیر متوسط (۱ یا

۲) به ترتیب نشان دهنده تغییرات خفیف تا متوسط بودند (۱۹). آنالیز آماری، با استفاده از نسخه ۹ نرم افزار GraphPad Prism انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) بیان شدند. تفاوت‌های بین گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست تعقیبی Tukey test بررسی شد و $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

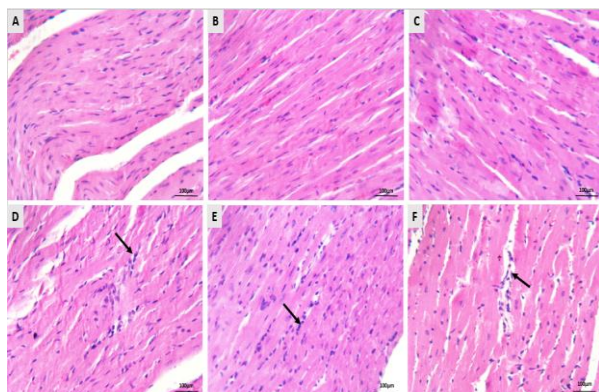
اثرات الانزایین بر ساختار هیستوپاتولوژیکی آسیب ریوی ناشی از رادیوتراپی

تصویر شماره ۱، ویژگی‌های بافت‌شناسی بافت ریه را در رنگ آمیزی H&E و در تمام گروه‌ها را نشان می‌دهد. در این مطالعه نشان داده شد که در گروه کنترل ساختار بافتی ریه (کیسه‌های هوایی، سلول‌های اپیتلیال سنگفرشی تک لایه کیسه‌های هوایی، برونشیول‌های انتهایی و تنفسی و سلول‌های اندوتلیال عروق ریه) کاملاً نرمال بود (تصویر شماره ۱، A). ساختار هیستوپاتولوژیکی ریه در گروه‌هایی که الانزایین تنها دریافت کردند نزدیک به گروه کنترل را نشان داد (تصویر شماره ۱، B، C). با مشاهده مورفولوژیکی زیر میکروسکوپ نوری برای موش‌هایی که تحت تابش اشعه قرار گرفتند، ادم شدید بافت بینابینی ریه، ارتشاح و تجمع ماکروفاژها در آلئول‌های ریوی، ضخیم شدن دیواره‌های آلئولی، کلاپسه شدن آلئول‌ها، احتقان عروق، هموراژی، سلول‌های کف آلود اطراف برونشیول و ارتشاح دیده شد (تصویر شماره ۱، D). اثر ضد التهابی الانزایین در آسیب ریوی ناشی از تشعشع در موش‌های تحت تابش مشاهده شد. آلئولیت هم در این موش‌ها به طور قابل توجهی کاهش یافت (تصویر شماره ۱، E، F).

نتایج ارزیابی نیمه کمی آسیب ریه را می‌توان در شکل شماره ۲، مشاهده کرد. گروه کنترل امتیاز 0.44 ± 0.22 را نشان داد. گروه OLA در هر دو دوز نزدیک به گروه کنترل بودند و ساختار بافت ریه را

اثرات الانزایین بر ساختار هیستوپاتولوژیکی آسیب قلبی ناشی از رادیوتراپی

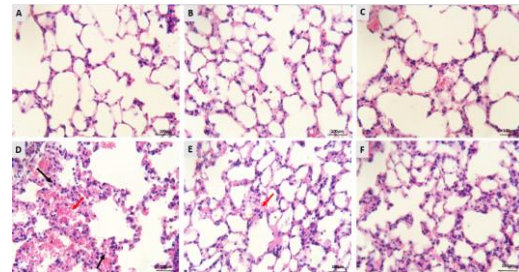
تصویر شماره ۳، ویژگی های بافت شناسی بافت قلب را در رنگ آمیزی H&E و در تمام گروه ها نشان می دهد. در ساختار قلب، ترتیب قرار گیری فیبرهای عضلانی قلب در گروه کنترل (تصویر شماره ۳، A) و گروه هایی که دوز OLA دریافت کردند کاملاً نرمال و به موازات هم بود (تصویر شماره ۳، B، C). برش های بافتی قلب در موش هایی که تحت تابش اشعه قرار گرفتند نشان دادند که آرایش سلول های میوکاردا به هم ریخته است و تغییرات واکوئلی و آدیپوسیتی و همچنین شل شدن ساختار سلول های میوکاردا در برخی نواحی، پیکنوزه شدن جزئی در هسته مشاهده شد (تصویر شماره ۳، D). آسیب متوسط در موش های اشعه دیده که OLA دریافت کردند کاملاً مشهود بود (تصویر شماره ۳، E، F).



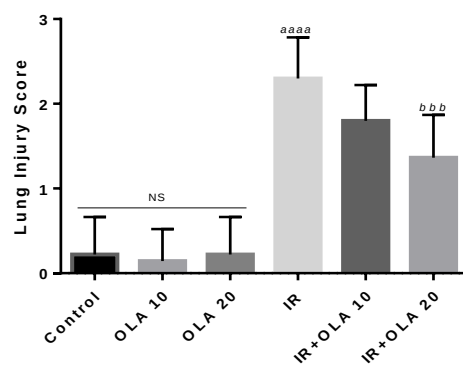
تصویر شماره ۳: تغییرات هیستوپاتولوژیکی قلب در تمام گروه ها را نشان می دهد، A، گروه کنترل، B، گروه OLA10، C، گروه OLA20، با ساختار میوکاردا طبیعی، D، گروه IR، نامنظم بودن ترتیب قرار گیری سلول های میوکاردا، پیکنوز هسته و تجمع سلول های التهابی (پیکان سیاه) در موش های تحت تابش اشعه را نشان می دهد. E، IR + OLA10، F، IR + OLA20، که شدت التهاب کاهش یافت، رنگ آمیزی: H&E، خطوط مقیاس = ۱۰۰ میکرومتر، IR: پرتو دهی، OLA: الانزایین

نتایج ارزیابی نیمه کمی برای آسیب قلب را می توان در تصویر شماره ۴ مشاهده کرد. گروه کنترل امتیاز 0.13 ± 0.35 را نشان داد. گروه OLA در هر دو

تغییری نداد. گروه IR امتیاز 2.3 ± 0.48 را در بافت ریه و گروه هایی که OLA را همراه با IR دریافت کردند، امتیاز 1.8 ± 0.42 و 1.36 ± 0.5 را داشتند.

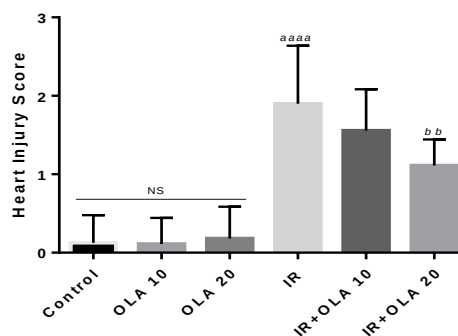


تصویر شماره ۴: اثر OLA بر ساختار بافت شناسی آسیب ریه ناشی از IR، A، کنترل با ساختار نرمال ریه، B، OLA10 با ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم، C، OLA20 با ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، نزدیک به گروه کنترل، D، IR، به طور قابل توجهی ادم شدید بافت بینابینی ریه، ارتشاح و تجمع سلول های التهابی در آلوئول های ریوی (پیکان مشکی)، ضخیم شدن دیواره های آلوئولی، کلاپسه شدن آلوئول ها و احتقان عروق (پیکان قرمز) را نشان می دهد. E، IR + OLA10، F، IR + OLA20، رنگ آمیزی: H&E، خطوط مقیاس = ۱۰۰ میکرومتر، IR: پرتو دهی، OLA: الانزایین



تصویر شماره ۴: نمرات آسیب ریه در موش های دریافت کننده IR و IR + OLA، تابش به طور قابل توجهی نمره آسیب در بافت ریه را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد ($P < 0.0001$). OLA در دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم به طور قابل توجهی آسیب ریه را در موش های تحت درمان با تابش در مقایسه با موش های تحت تابش کاهش داد ($P < 0.001$). a: معنی دار بودن در مقایسه با گروه کنترل و b: معنی دار بودن در مقایسه با گروه پرتو دهی، IR: پرتو دهی، OLA: الانزایین

دوز نزدیک به گروه کنترل بودند و ساختار بافت ریه را تغییری نداد. گروه IR امتیاز $1/0 \pm 9/74$ را در بافت ریه و گروه‌هایی که OLA را همراه با IR دریافت کردند، امتیاز $1/0 \pm 5/53$ و $1/1 \pm 0/33$ را داشتند.



تصویر شماره ۴: نمرات آسیب ریه در موش‌های دریافت کننده IR و IR + OLA، تابش به طور قابل توجهی نمره آسیب در بافت قلب را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد ($P < 0.0001$). OLA در دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم به طور قابل توجهی آسیب قلب را در موش‌های تحت درمان با تابش در مقایسه با موش‌های تحت تابش کاهش داد ($P < 0.01$). OLA در دوز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم آسیب را کاهش داد، ولی این کاهش معنی دار نبود، a: معنی دار بودن در مقایسه با گروه کنترل و b: معنی دار بودن در مقایسه با گروه پرتودهی، IR: پرتودهی، OLA: الانزایین

بحث

تابش اشعه به صورت Total Body در دوز ۶ گری منجر به التهاب بافت ریه و قلب و تغییر در ساختار بافتی این دو احشاء داخل توراکس شد. مصرف خوراکی الانزایین، پنومونیت حاد و التهاب قلب ناشی از تشعشع را در موش‌ها بهبود بخشید.

پرتو درمانی مجموعه‌ای از اثرات بیولوژیکی است که توسط تابش یونیزان بر روی بافت تومور تحت تابش ایجاد می‌شود. این روش درمانی برای بیماران سرطانی یک روش درمانی ضروری برای درمان تومور است. با این حال، پرتو درمانی بر روی بافت‌های تومور و طبیعی در اندام‌های انسان نیز می‌تواند درجات مختلفی از آسیب را ایجاد کند. در سال‌های گذشته، قلب به عنوان

اندامی با مقاومت بالا در برابر تابش تصور می‌کردند؛ اما امروزه، بیماری‌های قلبی ناشی از تابش اشعه، علیرغم مزایای آن، جدی‌تر گرفته می‌شوند (۲). علل زیادی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی ناشی از تابش اشعه نقش دارند که یکی از این علل القا استرس اکسیداتیو می‌باشد (۲۰). در حال حاضر، هنوز درمان مؤثری برای بیماری‌های قلبی ناشی از تابش اشعه وجود ندارد.

اثر بالقوه OLA بر وضعیت آنتی‌اکسیدانی کل و پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران اسکیزوفرنی مورد مطالعه قرار گرفت که مشاهده شد بعد از درمان با OLA، وضعیت آنتی‌اکسیدانی کل در بدن افزایش و مالون دی آلدئید که شاخصه پراکسیداسیون لیپیدی است، افزایش می‌یابد (۱۵). همچنین اثرات محافظت پرتویی OLA توسط محققین مشاهده شد. محققین در مطالعه خود نشان دادند که OLA توانست از سلول‌های لنفوسیت انسانی در برابر آسیب ژنتیکی و آپوپتوز ناشی از IR محافظت کند و سمیت ژنتیکی ناشی از IR را در لنفوسیت‌ها کاهش دهد و همچنین خاصیت آنتی‌اکسیدانی بسیار خوب OLA با دو سیستم مهار رادیکال آزاد و کاهش ظرفیت توان در این مطالعه نشان داده شد (۱۲). از طرفی محققین اثر هم افزایی OLA و IR بر مرگ سلول‌های گلیوبلاستوما را تایید کرده‌اند (۱۳). در مطالعه حاضر هم دیده شد که تعداد سلول‌های پیکنوتیک در موش‌هایی که الانزایین را به همراه تابش اشعه دریافت کردند، کاهش یافت.

فعال شدن سلول‌های التهابی ناشی از استرس اکسیداتیو باعث افزایش تولید ROS می‌شود (۲۱). عدم تعادل بیش از حد استرس اکسیداتیو در ریه باعث آسیب بافتی می‌شود، بنابراین، می‌توان از عوامل آنتی‌اکسیدانی برای درمان آسیب ریوی ناشی از پرتو درمانی استفاده کرد. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که OLA فعالیت آنتی‌اکسیدانی مؤثری دارد و می‌تواند به عنوان جاروب کننده ROS و رادیکال‌های آزاد استفاده شود، بنابراین می‌تواند در تعامل با رادیکال‌های آزاد، فرآیندهای

میوکارد و اختلال افسردگی، به طور قابل توجهی بر میزان بقای کلی تأثیر بگذارند (۲۷).

از محدودیت‌های این مطالعه ارزیابی مارکرهای استرس اکسیداتیو و همچنین بررسی ساختار هیستوپاتولوژی یک ماه بعد از تابش اشعه بود که در دراز مدت بتوان ارزیابی فیروزی و فاز مزمن بافت قلب و ریه را بررسی کرد.

در نهایت، نقش محافظتی درمان الانزایم بر آسیب ریوی و قلبی ناشی از رادیوتراپی در این مطالعه با بهبود ساختار هیستوپاتولوژیکی و تأثیر بر میزان زنده ماندن نشان داده شد. شاید این بهبودی در ارتباط با خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی الانزایم باشد.

سیاسگزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مستخرج از پایان نامه متعلق به دانشجوی رشته علوم تشریح آقای علی میرمهدی، که از محل معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی) تامین اعتبار شده است.

التهابی را بهبود بخشد و در فعال شدن لکوسیت‌ها تداخل ایجاد می‌کند (۲۴-۲۲). تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی یکی از شایع‌ترین واکنش‌های نامطلوب شیمی درمانی است (۲۵). LIU YANG در مطالعه خود در سال ۲۰۱۸ نشان داده است که اولانزاپین علاوه بر پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان ریه، توانست در مطالعه In vitro تعداد سلول‌ها و میزان مهاجرت و تهاجم سلول‌های اپیتلیال پایه آلوئولار انسانی آدنوکارسینومیک را نیز کاهش دهد (۲۶). این اثر آنتی‌آپوپتوزی الانزایم می‌تواند به صورت هم افزایی با آنتی‌اکسیدانی اثر مطلوبی بر آسیب بافت‌های سالم بگذارد.

نتایج هیستولوژی مطالعه حاضر آسیب رادیوتراپی را بر بافت قلب تایید کرد و مصرف الانزایم توانست این آسیب را بهبود بخشد. Dong-Yun Kim در سال ۲۰۲۴ در یک مطالعه انسانی بر ۲۳۰۹۹ بیمار نشان داد که تجویز داروهای آنتی‌سایکوتیک در حین مصرف داروهای شیمی درمانی در بیماران با سن بالای ۸۰ سال و بیماری‌های همراه، از قبیل فشار خون بالا، انفارکتوس

References

1. Yahyapour R, Shabeeb D, Cheki M, Musa AE, Farhood B, Rezaeyan A, et al. Radiation protection and mitigation by natural antioxidants and flavonoids: implications to radiotherapy and radiation disasters. *Curr Mol Pharmacol* 2018;11(4):285-304 PMID: 29921213.
2. Liu LK, Ouyang W, Zhao X, Su SF, Yang Y, Ding WJ, et al. Pathogenesis and prevention of radiation-induced myocardial fibrosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(3):583-587 PMID: 28440606.
3. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaño W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med* 2021;21(1):9 PMID: 33407290.
4. Dreyfuss AD, Goia D, Shoniyozov K, Shewale SV, Velalopoulou A, Mazzoni S, et al. A novel mouse model of radiation-induced cardiac injury reveals biological and radiological biomarkers of cardiac dysfunction with potential clinical relevance. *Clin Cancer Res* 2021;27(8):2266-2276 PMID: 33542079/
5. Gürses İ, Özeren M, Serin M, Yücel N, Erkal HŞ. Histopathological evaluation of melatonin as a protective agent in heart injury induced by radiation in a rat model.

- Pathol Res Pract 2014;210(12):863-871 PMID: 25249491.
6. Rezaeyan A, Haddadi GH, Hosseinzadeh M, Moradi M, Najafi M. Radioprotective effects of hesperidin on oxidative damages and histopathological changes induced by X-irradiation in rats heart tissue. *J Med Phys* 2016;41(3):182-191 PMID: 27651565.
 7. Zhao DY, Qu HJ, Guo JM, Zhao HN, Yang YY, Zhang P, et al. Protective effects of myrtol standardized against radiation-induced lung injury. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38(2): 619-634 PMID: 26849230.
 8. Ji L, Cui P, Zhou S, Qiu L, Huang H, Wang C, et al. Advances of amifostine in radiation protection: administration and delivery. *Mol Pharm* 2023; 20(11):5383-5395 PMID: 37747899.
 9. Meftah AM, Deckler E, Citrome L, Kantrowitz JT. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. *Postgrad Med* 2020; 132(1):80-90 PMID: 31813311.
 10. Lamas-Aguilar R, Pérez-Neri I, Ríos C, Mata-Bermúdez A, Martínez E, Manning N, et al. Evaluation of the antioxidant effect of olanzapine in combination with N-acetylcysteine in a mouse model of MK-801-induced schizophrenia. *Archivos de Neurociencias* 2024;28(3):7-14.
 11. Park BY, Yoo YJ, Kim RH, Jang YJ, Lee JH, Kim TH, et al. The Effect of Olanzapine through Antioxidant and Anti-Inflammation on the Hippocampus in the Asphyxial Cardiac Arrest Rat Model. 2023.
 12. Asghari M, Shaghghi Z, Farzipour S, Ghasemi A, Hosseinimehr SJ. Radioprotective effect of olanzapine as an anti-psychotic drug against genotoxicity and apoptosis induced by ionizing radiation on human lymphocytes. *Mol Biol Rep* 2019; 46(6): 5909-5917 PMID: 31407246.
 13. Allahgholipour SZ, Farzipour S, Ghasemi A, Asgarian-Omran H, Hosseinimehr SJ. The radiosensitizing effect of olanzapine as an antipsychotic medication on glioblastoma cell. *Curr Radiopharm* 2022; 15(1):50-55 PMID: 33494694.
 14. Clapham E, Reutfors J, Linder M, Brandt L, Sundström J, Bodén R. The association between exposure to clozapine, olanzapine, and quetiapine and the outcomes perimyocarditis and heart failure: a population-based cohort study. *Psychiatry Res* 2023; 326: 115336 PMID: 37451082.
 15. Al-Chalabi BM, Thanoon IA, Ahmed FA. Potential effect of olanzapine on total antioxidant status and lipid peroxidation in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2009; 59(1):8-11 PMID: 19221442.
 16. He J, Xu H, Yang Y, Zhang X, Li XM. Neuroprotective effects of olanzapine on methamphetamine-induced neurotoxicity are associated with an inhibition of hyperthermia and prevention of Bcl-2 decrease in rats. *Brain Res* 2004; 1018(2): 186-192 PMID: 15276877.
 17. Stanisavljevic A, Peric I, Pantelic M, Filipovic DM. Olanzapine alleviates oxidative stress in the liver of socially isolated rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2017;95(6):634-640 PMID: 28177683.
 18. Farzipour S, Amiri FT, Mihandoust E, Shaki F, Noaparast Z, Ghasemi A, et al. Radioprotective effect of diethylcarbamazine on radiation-induced acute lung injury and oxidative stress in mice. *J Bioenerg Biomembr* 2020; 52(1):39-46 PMID: 31853753.
 19. Demir E, Yanar K, Atukeren P, Ozkan S, Şentürk GE, Ülker M, et al. Cardiotoxicity

- Prevention in Thoracic Radiotherapy: The Effect of Different Melatonin Doses on the level of oxidation markers-in vivo animal study. *Toxicol Rep* 2025; 14:102030 PMID: 40322595.
20. Wang KX, Ye C, Yang X, Ma P, Yan C, Luo L. New insights into the understanding of mechanisms of radiation-induced heart disease. *Curr Treat Options Oncol* 2023;24(1):12-29 PMID: 36598620.
 21. Kinnula VL, Fattman CL, Tan RJ, Oury TD. Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for redox modulatory therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(4): 417-422 PMID: 15894605.
 22. Yang M, Wang C, Zhao G, Kong D, Liu L, Yuan S, et al. Comparative analysis of the pre- and post-medication effects of antipsychotic agents on the blood-based oxidative stress biomarkers in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Curr Neuropsychopharmacol* 2023; 21(2): 340-352 PMID: 35794775.
 23. Dietrich-Muszalska A, Kolodziejczyk-Czepas J, Nowak P. Comparative study of the effects of atypical antipsychotic drugs on plasma and urine biomarkers of oxidative stress in schizophrenic patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021; 17: 555-565 PMID: 33628026.
 24. Todorović N, Tomanović N, Gass P, Filipović D. Olanzapine modulation of hepatic oxidative stress and inflammation in socially isolated rats. *Eur J Pharm Sci* 2016; 81:94-102 PMID: 26474692.
 25. Suzuki M, Komuro K, Ohara K. Olanzapine and betamethasone are effective for the treatment of nausea and vomiting due to metastatic brain tumors of rectal cancer. *Case Rep Gastroenterol* 2014; 8(1):13-17 PMID: 24574944.
 26. Yang L, Yu X, Lin Y, Yang N, Lu D, Zhang S, et al. Effect of olanzapine on invasion and metastasis of lung cancer cells and the nursing role of patients after chemotherapy. *Farmacia*. 2018; 66(4):674-679.
 27. Kim DY, Hwang IG, Kim SM, Kang DR, Go TH, Hong SH, et al. Association between Antipsychotic Drug and Survival in Patients with Lung Cancer Treated with Chemoradiotherapy: A Nationwide Korean Cohort Study. *Cancer Res Treat* 2025 PMID: 39930853.