ORIGINAL ARTICLE

Investigation of the Effect of Linalool on Carbon Tetrachloride-Induced Oxidative Myocardial Injury in Male Rats

Ghasem Taraghy[1],
Shiva Rahimi[2],
Masoud Ojarudi[3],
Aliakbar Fazaeli[4],
Zeinab Namjoo[5],
Lotfollah Rezagholizadeh[6]

[1] MSc Student in Clinical Biochemistry, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
[2] MSc in Clinical Biochemistry, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
[3] PhD Student in Clinical Biochemistry, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
[5] Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
[6] Associate Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

(Received April 5, 2025; Accepted May 19, 2025)

Abstract

Background and purpose: Cardiovascular diseases are among the leading causes of mortality worldwide, with myocardial injury often resulting from oxidative stress, drugs, and toxins. Linalool, a natural monoterpene alcohol found in various medicinal plants, has been reported to modulate oxidative stress. This study aimed to investigate the protective effects of linalool against oxidative myocardial damage induced by carbon tetrachloride (CCl_4) in rats.

Materials and methods: In this experimental study, 24 male Wistar rats were randomly divided into four groups of six (normal control, linalool control, injury group, and linalool pretreatment group). The first two groups received either physiological saline or linalool (25 mg/kg) for 14 days. The injury group was administered physiological saline for 14 days, followed by a single dose of 1 ml/kg of a 1:1 (v/v) olive oil and CCl_4 mixture on the 14th day. The fourth group received linalool (25 mg/kg) for 14 days, followed by the same CCl_4 mixture on day 14. Forty-eight hours after CCl_4 administration, animals were anesthetized, and cardiac tissues were collected for biochemical and histopathological analyses.

Results: The results showed that CCl_4 significantly decreased the activity of antioxidant enzymes and total antioxidant capacity ($P< 0.001$), and increased malondialdehyde (MDA) levels compared to the control group ($P< 0.001$). Pretreatment with linalool significantly increased the antioxidant indices ($P<0.001$) and reduced MDA levels relative to the injury group ($P<0.001$). Furthermore, histopathological examination showed that linalool pretreatment mitigated CCl_4 -induced structural alterations in myocardial tissue.

Conclusion: Linalool effectively protects against CCl_4 -induced myocardial oxidative damage by reducing lipid peroxidation, enhancing antioxidant capacity, and preserving cardiac tissue structure.

Keywords: Linalool, myocardial injury, carbon tetrachloride, oxidative stress, rats

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (246): 1-11 (Persian).

Corresponding Author: Lotfollah Rezagholizadeh - School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran. (E-mail: Reza34055@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۴۶ تیر سال ۱۴۰۴ (۱۱-۱)

بررسی اثر لینالول [Linalool] بر آسیب اکسیداتیو میوکارد القا شده توسط تترا کلرید کربن در موش صحرایی نر

قاسم ترقی[۱]
شیوا رحیمی[۲]
مسعود اجارودی[۳]
علی اکبر فضائلی[۴]
زینب نامجو[۵]
لطف اله رضاقلی زاده[۶]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری‌های قلبی و عروقی، یکی از شایع‌ترین علت مرگ و میر در سراسر جهان بوده که یکی از دلایل آن، آسیب میوکارد ناشی از اکسیدان‌ها، داروها و سموم می‌باشد. لینالول یک الکل مونوترپن طبیعی است که در تعدادی از گیاهان دارویی یافت شده و مطالعات نشان داده‌اند، که ممکن است اثر تنظیمی بر استرس اکسیداتیو داشته باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثرات محافظتی لینالول بر آسیب اکسیداتیو میوکارد ناشی از تتراکلرید کربن (CCl_4) در موش صحرایی، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۲۴ موش صحرایی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی (کنترل نرمال، کنترل لینالول، گروه آسیب و گروه پیش درمان با لینالول) تقسیم شدند. دو گروه اول به مدت ۱۴ روز به ترتیب سرم فیزیولوژی و لینالول (25 mg/kg) دریافت کردند. گروه آسیب، ۱۴ روز سرم فیزیولوژی و در روز چهاردهم ml/kg ۱ مخلوط روغن زیتون و CCl_4 (v/v 1:1) دریافت نمودند.گروه چهارم به مدت ۱۴ روز لینالول (25 mg/kg) و در روز چهاردهم ml/kg ۱ مخلوط روغن زیتون و CCl_4 دریافت کردند. بعد از ۴۸ ساعت، موش‌ها بیهوش شده، بافت قلب برای آنالیزهای بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که CCl_4 به طور معنی‌داری فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام را کاهش ($P< ۰/۰۰۱$) و میزان مالون دی آلدئید (MDA) را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد ($P< ۰/۰۰۱$). پیش درمان با لینالول شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی را به طور قابل توجهی افزایش ($P< ۰/۰۰۱$)، و سطح MDA را نسبت به گروه آسیب کاهش داد ($P< ۰/۰۰۱$). علاوه بر این، لینالول آسیب تخریبی ناشی از CCl_4 ساختار بافت قلب را در گروه پیش درمان بهبود بخشید.

استنتاج: لینالول با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و حفظ ساختار بافت قلب، به طور موثر در برابر آسیب اکسیداتیو میوکارد ناشی از CCl_4 محافظت می‌کند.

واژه های کلیدی: لینالول، آسیب میوکارد، تتراکلرید کربن، استرس اکسیداتیو، موش صحرایی

مولف مسئول: لطف الله رضایی زاده– اردبیل، انتهای خیابان دانشگاه، بالاتر از فلکه دانشگاه، دانشکده پزشکی و پیراپزشکی **E-mail:** Reza34055@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۲. کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۳. دانشجوی دکتری تخصصی بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
۴. استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۵. استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۶. دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۱/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۱/۲۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۲/۲۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

مقدمه

آسیب اکسیداتیو میوکارد عاملی فراگیر در بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد که همچنان عامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است(۱). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO) (World Health Organization)، بیماری‌های قلبی عروقی سالانه حدود ۱۷,۹ میلیون مرگ و میر را تشکیل می‌دهند که ۳۲ درصد از کل مرگ و میرهای جهانی را شامل می‌شود(۲). شرایطی مانند بیماری ایسکمیک قلب، نارسایی قلبی و فشار خون بالا به شدت با استرس اکسیداتیو مرتبط هستند و آسیب اکسیداتیو میوکارد را به یکی از عوامل تهدید کننده سلامت عمومی تبدیل می‌کند. شیوع آسیب اکسیداتیو در میوکارد به ویژه در جمعیت‌های سالخورده، افراد مبتلا به دیابت و افراد مبتلا به شرایط التهابی مزمن بالا است، زیرا این گروه‌ها تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) (Reactive oxygen species) بالا و ظرفیت آنتی اکسیدانی کاهش یافته را نشان می‌دهند(۳، ۴). علاوه بر این، عوامل سبک زندگی مانند سیگار کشیدن، رژیم غذایی نامناسب، عدم فعالیت بدنی و حتی سموم استرس اکسیداتیو را تشدید می‌کنند و خطر آسیب میوکارد را افزایش می‌دهند(۵).

تتراکلریدکربن (CCl_4) یکی از سموم ایجاد آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو در حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد(۶). CCl_4 توسط سیتوکروم P450 برای تولید رادیکال CCl_3 (تری کلرومتیل) متابولیزه می‌شود. این رادیکال به سرعت با اکسیژن مولکولی واکنش داده و رادیکال $OOCCl_3$ (پراکسی تراکلرومتیل) را تشکیل می‌دهد که هر دوی آن‌ها عامل اکسیداتیو بسیار قوی هستند. بنابراین استفاده از CCl_4 در مدل‌های حیوانی، درک مهمی در مورد مکانیسم‌های آسیب اکسیداتیو میوکارد و مداخلات درمانی بالقوه برای کاهش چنین آسیب‌هایی ارائه می‌دهد(۷، ۸).

مداخلات درمانی با هدف بهبود آسیب اکسیداتیو در مطالعات پیش بالینی و بالینی امیدوار کننده بوده و آنتی اکسیدان‌هایی مانند ویتامین E، کوآنزیم Q10 و N-استیل سیستئین مورد بررسی قرار گرفته‌اند. اگر چه کارایی آن‌ها تا حدودی قابل قبول بوده است، با این حال، مطالعات برای یافتن سایر ترکیبات آنتی‌اکسیدان با اثرات قوی‌تر و موثرتر هم‌چنان ادامه دارد(۱۱ – ۹).

لینالول، یک الکل مونوترپن می‌باشد که در طبیعت وجود دارد و یک جزء مهمی از اسانس‌های گیاهان معطر مختلف از جمله اسطوخودوس، گشنیز و ریحان است(۱۲). این ماده به دلیل رایحه دلپذیرش شناخته شده و معمولاً در عطرها، لوازم آرایشی و به عنوان طعم دهنده غذا استفاده می‌شود. لینالول علاوه بر خواص معطر، توجه قابل توجهی را در تحقیقات علمی به دلیل فعالیت آنتی اکسیدانی به خود جلب کرده است(۱۳، ۱۴). توانایی آن در از بین بردن رادیکال‌های آزاد، کاهش استرس اکسیداتیو و محافظت در برابر آسیب اکسیداتیو، آن را به یک ترکیب امیدوار کننده برای کاربردهای درمانی، به ویژه در شرایطی که استرس اکسیداتیو موجب آسیب در بافت‌های مختلف می‌شود، تبدیل می‌کند.

بنابراین، با توجه به خواص آنتی اکسیدانی لینالول، هدف از این مطالعه بررسی اثرات محافظتی این ماده در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو القا شده توسط CCl_4 در موش صحرایی می باشد.

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی و کیت‌ها

استات سدیم، سولفات آهن، کلرید آهن، متانول، اتانول، بوتانول، پراکسید هیدروژن، اسیدکلریدریک، کلرورفریک، اسید تیوباربیتوریک، کوماسی بلو، آلبومین سرم گاوی و لینالول از شرکت مرک(Merck) (آلمان) خریداری شد. ماده شیمیایی TPTZ (2,4,6-tripyridyl-s-triazine)، سدیم مونو هیدروژن فسفات و مونو سدیم دی هیدروژن از شرکت فلوکا(Fluka) (هلند) تهیه شدند. کیت‌های تجاری برای سنجش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) از کمپانی Zell bio (آلمان) و ماده کتامین از شرکت آلفاسان (هلند) خریداری شدند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

طراحی مطالعه

در این مطالعه تجربی، تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن حدود هشت هفته از مرکز تحقیقات و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده داروسازی ارومیه خریداری و جهت تطبیق با شرایط و محیط جدید به مدت دو هفته بدن هیچ مداخله تحقیقاتی در حیوان خانه دانشکده پزشکی در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد با چرخه نور/ تاریکی ۱۲ ساعت و در بستری از پوشال نگهداری شدند تا وزن آن‌ها به ۱۸۰ الی ۲۰۰ گرم برسد. این تحقیق از نظر رعایت موازین اخلاقی، مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل بوده و دارای کد اخلاق IR.ARUMS.AEC.1403.020 است.

گروه‌بندی حیوانات

موش‌های صحرایی، به طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی به‌صورت، گروه کنترل نرمال (NC)، دریافت نیم میلی‌لیتر بر کیلوگرم سرم فیزیولوژی به مدت ۱۴ روز متوالی + ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم، روغن زیتون از طریق تزریق داخل صفاقی (Intraperitoneal) (IP) در روز چهاردهم، گروه کنترل لینالول (Lin)، دریافت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم لینالول به مدت ۱۴ روز متوالی + ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم روغن زیتون به صورت IP در روز چهاردهم، گروه آسیب (CCl_4)، دریافت نیم میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به مدت ۱۴ روز متوالی + نیم میلی‌لیتر بر کیلوگرم تتراکلریدکربن به صورت IP در روز چهاردهم و گروه پیش درمان (Lin + CCl_4)، دریافت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم لینالول از طریق داخل صفاقی مدت ۱۴ روز + نیم میلی‌لیتر بر کیلوگرم، تتراکلریدکربن به صورت IP در روز چهاردهم، تقسیم شدند. از روغن زیتون به عنوان حلالی بی‌خطر و قابل دسترس برای حل کردن تتراکلریدکربن استفاده شد(۸). ۴۸ ساعت بعد از تزریق نهایی، رت‌ها با مخلوط ۹۰ میلی‌گرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم زایلازین بیهوش شدند. عمق بیهوشی با آزمون فقدان رفلکس پلک زدن و پاسخ به محرک دردناک (فشردن پنجه پا) تأیید گردید. سپس خونگیری از بطن چپ قلب انجام گرفت و پس از یوتانایزی (توراکوتومی و قطع عروق بزرگ قلبی)، بافت قلب موش‌ها جهت انجام آنالیزهای بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک برداشته شد. مراحل یوتانایزی طبق دستورالعمل (AVMA Guidelines for theEuthanasia of Animals: 2020 (Edition AVMA 2020 انجام گرفت. حدود ۱۲ ساعت قبل از هر آزمایش مواد غذایی از دسترس حیوانات خارج گردید تا قند خون و دیگر فاکتورهای خونی به سطح پایدار برسند و فقط آب در اختیار حیوانات قرار داشت.

تهیه لیزات بافتی

ابتدا ۲۰۰ میلی‌گرم از برش‌های بافت قلب در ۲ میلی‌لیتر محلول بافر فسفات ۵۰ میلی‌مولار (pH = 7.4)، با استفاده از دستگاه هموژنایز (Heidolph Silent Crusher MD-91126) مخلوط شد. سپس سوسپانسیون حاصله به مدت ۲۰ دقیقه در دور rpm ۱۲۰۰۰ در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد تا سلول‌های هموژن نشده رسوب کنند. مایع رویی جمع‌آوری شد و برای اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی استفاده گردید(۱۵).

سنجش غلظت مالون دی‌آلدهید (MDA)

میزان پراکسیداسیون لیپیدی بافت قلب با اندازه‌گیری MDA طبق روش Uchiyama & Mihara با تغییرات جزئی همان‌طور که در مطالعات مشابه قبلی توضیح داده شده است، انجام شد. در این روش، MDA با تیوباربیتوریک اسید (TBA) واکنش داده و کمپلکس رنگی تولید می‌کند که شدت آن در طول موج ۵۳۲ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر خوانده می‌شود و غلظت MDA بر اساس منحنی استاندارد محاسبه گردید(۸، ۱۶).

سنجش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC)

تعیین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام به روش FRAP که مبتنی بر احیا Fe^{3+} به Fe^{2+} در حضور TPTZ انجام

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

گردید. در این روش، آنتی‌اکسیدان‌های موجود در نمونه، آهن فریک (Fe^{3+}) را به فروس (Fe^{2+}) احیا کرده و در حضور TPTZ کمپلکس آبی رنگی ایجاد می‌شود. شدت رنگ ایجاد شده در طول موج ۵۹۳ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود(۱۷).

سنجش فعالیت آنزیم کاتالاز (CAT)

طبق روش Aebi و مشابه با مطالعات قبلی انجام گرفت و فعالیت آنزیم کاتالاز سنجیده شد. در این روش نیز، تجزیه هیدروژن پراکسید (H_2O_2) توسط کاتالاز بررسی می‌شود. کاهش جذب نوری در طول موج ۲۴۰ نانومتر ناشی از احیا H_2O_2 هر ۱۵ ثانیه به مدت ۲ دقیقه ثبت شد و به‌عنوان میزان فعالیت آنزیم گزارش گردید(۱۸، ۱۹).

سنجش فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز (SOD و GPx)

فعالیت آنزیم‌های SOD و GPx با استفاده از کیت شرکت Zellbio و مطابق با دستورالعمل کیت اندازه‌گیری شد.

مطالعات هیستوپاتولوژیکی

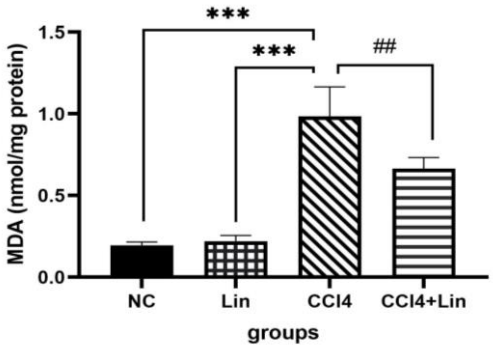
نمونه‌های بافت بطن چپ قلب از حیوانات مورد مطالعه تهیه و برش‌های بافت قلب ۵-۴ میکرومتری به‌دست آمده از میکروتوم در محلول فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شدند و در پس از طی مراحل پاساژ بافتی در پارافین قالب گیری شدند. برای تهیه اسلایدها از پردازشگر بافت DS 2080/H استفاده شد. بعد از تهیه مقاطع طولی و عرضی از نمونه‌ها و رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین (H&E)، تغییرات بافتی گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از میکروسکوپ نوری CX21FS1 Olympus مورد ارزیابی قرار گرفت.

داده‌های اولیه به دست آمده با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism V9.0 آنالیز شدند. برای آنالیز آماری از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند. سطح معنی‌داری P< ۰/۰۵ تعیین گردید.

یافته‌ها

اثر لینالول بر میزان پراکسیداسیون لیپیدی

مقایسه MDA بافت قلب گروه کنترل نرمال و گروه کنترل لینالول با گروه آسیب دیده توسط CCl_4 نشان دهنده افزایش معنی‌دار (P<۰/۰۰۱) سطح MDA پس از القای استرس اکسیداتیو بود. با این حال، پیش درمان با لینالول، میزان پراکسیداسیون لیپیدی را به‌طور قابل توجهی (P<۰/۰۱) نسبت به گروه آسیب کاهش داد (نمودار شماره ۱).

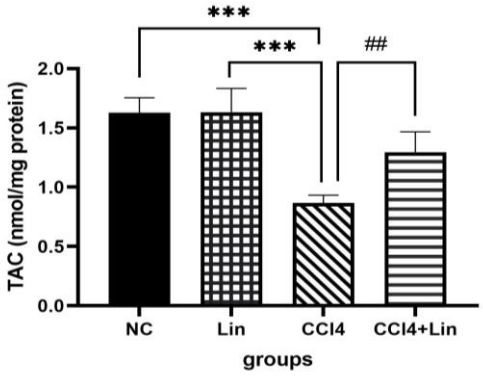


نمودار شماره ۱: اثر پیش‌درمان با لینالول بر روی میزان MDA بافت قلب در گروه‌های مورد مطالعه، اعداد به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند (n = ۶). ***: نشان‌دهنده‌ی معنادار بودن (P <۰/۰۰۱) گروه کنترل آسیب نسبت به گروه کنترل نرمال و کنترل لینالول، ## نشان دهنده معنی‌دار بودن (P <۰/۰۱) گروه پیش درمان با لینالول نسبت به گروه آسیب. (NC: گروه کنترل نرمال، Lin: گروه کنترل لینالول، CCl_4: گروه کنترل آسیب با تتراکلرید کربن، CCl_4+Lin: گروه پیش‌درمان با لینالول. MDA: مالون دی آلدهید)

اثر لینالول بر میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC)

طبق نتایج مقایسه میزان ظرفیت تام آنتی اکسیدانی بافت قلبی در گروه آسیب دیده با CCl_4 با کنترل نرمال و کنترل لینالول نشان دهنده‌ی کاهش معنی‌دار (P <۰/۰۰۱) در ظرفیت تام آنتی اکسیدانی پس از القای آسیب است. هم‌چنین نتایج نشان می‌دهد که پیش‌درمان بالینالول توانسته است به طور قابل توجهی (P<۰/۰۱) از این کاهش جلوگیری کند (نمودار شماره ۲).

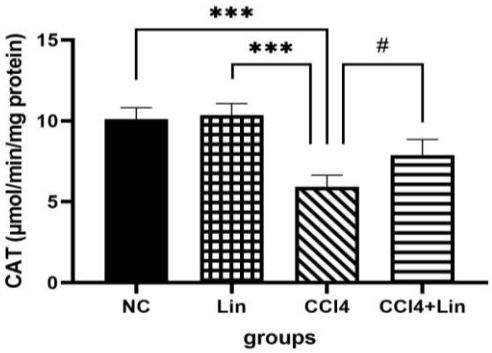
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]



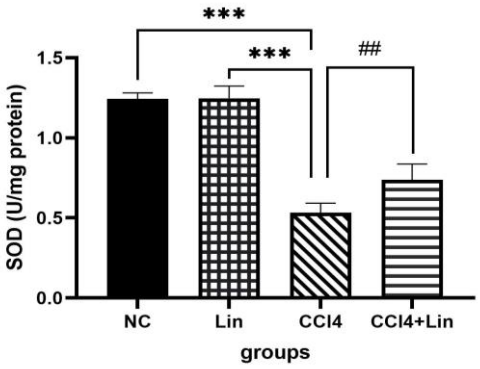
نمودار شماره ۲: اثر پیش درمان با لینالول بر روی میزان TAC بافت قلب در گروه‌های مورد مطالعه، اعداد به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند (۶ = n). ***: نشان‌دهنده‌ی معنادار بودن (P <۰/۰۰۱) گروه کنترل آسیب نسبت به گروه کنترل نرمال و کنترل لینالول، ## نشان دهنده معنی‌دار بودن (P <۰/۰۱) گروه پیش درمان با لینالول نسبت به گروه آسیب. (NC: گروه کنترل نرمال، Lin: گروه کنترل لینالول، CCl_4: گروه کنترل آسیب با تتراکلریدکربن، CCl_4+Lin: گروه پیش‌درمان با لینالول. TAC: ظرفیت آنتی اکسیدانی تام)

اثر لینالول بر میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (CAT، SOD و GPx)

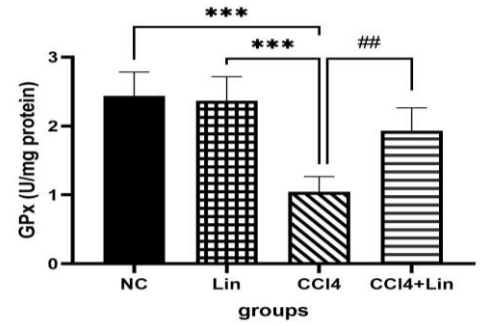
تزریق CCl_4 سبب کاهش معنی دار (P<۰/۰۰۱) فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (CAT، SOD، و GPx) بافت قلب نسبت به گروه کنترل نرمال و کنترل لینالول شد. پیش درمان با لینالول توانست به‌صورت معنی داری (P<۰/۰۵) فعالیت این آنزیم‌ها را افزایش دهد (نمودار شماره ۳، نمودار شماره ۴ و نمودار شماره ۵).



نمودار شماره ۳: اثر پیش درمان با لینالول بر روی میزان فعالیت آنزیم کاتالاز بافت قلب در گروه‌های مورد مطالعه، اعداد به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند (۶ = n). ***: نشان‌دهنده‌ی معنادار بودن (P <۰/۰۰۱) گروه کنترل آسیب نسبت به گروه کنترل نرمال و کنترل لینالول، # نشان دهنده معنی‌دار بودن (P <۰/۰۵) گروه پیش درمان با لینالول نسبت به گروه آسیب (NC: گروه کنترل نرمال، Lin: گروه کنترل لینالول، CCl_4: گروه کنترل آسیب با تتراکلریدکربن، CCl_4+Lin: گروه پیش درمان با لینالول. CAT: کاتالاز)

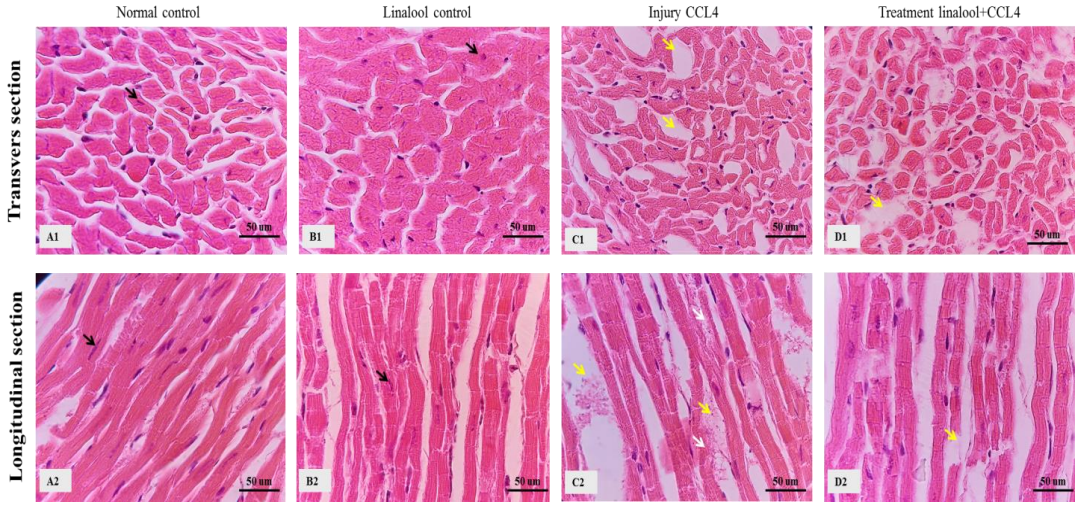


نمودار شماره ٤: اثر پیش درمان با لینالول بر روی میزان فعالیت آنزیم SOD بافت قلب در گروه‌های مورد مطالعه، اعداد به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند (۶ = n). ***: نشان‌دهنده‌ی معنی‌دار بودن (P <۰/۰۰۱) گروه کنترل آسیب نسبت به گروه کنترل نرمال و کنترل لینالول، ##: نشان دهنده معنی‌دار بودن (P <۰/۰۱) گروه پیش درمان با لینالول نسبت به گروه آسیب. (NC: گروه کنترل نرمال، Lin: گروه کنترل لینالول، CCl_4: گروه کنترل آسیب با تتراکلریدکربن، CCl_4+Lin: گروه پیش درمان با لینالول، SOD: سوپراکسید دیسموتاز)



نمودار شماره ۵: اثر پیش درمان با لینالول بر روی میزان فعالیت آنزیم GPx بافت قلب در گروه‌های مورد مطالعه، اعداد به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند (۶ = n). ***: نشان‌دهنده‌ی معنی‌دار بودن (P <۰/۰۰۱) گروه کنترل آسیب نسبت به گروه کنترل نرمال و کنترل لینالول، ## نشان دهنده معنی‌دار بودن (P <۰/۰۱) گروه پیش‌درمان با لینالول نسبت به گروه آسیب. (NC: گروه کنترل نرمال، Lin: گروه کنترل لینالول، CCl_4: گروه کنترل آسیب با تتراکلریدکربن، CCl_4+Lin: گروه پیش درمان با لینالول، GPx: گلوتاتیون پراکسیداز)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]



تصویر شماره ۱: فتومیکروگراف برش‌های بطن چپ قلب موش صحرایی (رنگ آمیزی H&E)، تصاویر (A1، A2) گروه کنترل نرمال، (B1، B2) گروه کنترل لینالول نشان داد که الیاف میوکارد به طور منظم با خطوط واضح با هسته‌های تاولی بیضی شکل (فلش‌های سیاه) و بدون انحطاط ظاهری مرتب شده‌اند. تصاویر (C1، C2) گروه CCl_4، میوسیت‌های دژنره شده متوسط (پیکان سفید) را با از دست دادن خفیف میوفیبریل‌های سیتوپلاسمی و افزایش سلولی به دلیل نفوذ سلول‌های التهابی شامل نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها با فضای داخل عضلانی ادماتوز مشخص (فضای پیکان زرد) نشان دادند. تصاویر (D1، D2) گروه پیش درمان با لینالول، محافظت قابل توجهی در برابر آسیب میوکارد نشان داد. لینالول نکروز و ادم ناشی از CCl_4 را کاهش می دهد. بزرگنمایی همه تصاویر: ۱۰۰۰X (CCl4: تتراکلریدکربن)

نتایج هیستوپاتولوژیکی

یافته‌های هیستوپاتولوژیکی مربوط به گروه‌های مورد آزمایش در تصاویر به‌دست آمده از نمونه‌های بطن چپ قلب در تصویر شماره ۱، ارائه شده است. رنگ آمیزی مقاطع بافتی قلب موش‌های صحرایی گروه‌های کنترل نرمال و کنترل لینالول نشان دهنده وجود آرایش منظمی از فاسیکل‌های سلول‌های کوتاه منشعب با سیتوپلاسم اسیدوفیل و مخطط و هسته مرکزی بازوفیل است؛ ضمن این‌که هیچ گونه آشفتگی بافتی و یا فضای خالی حاصل از تخریب یا نکروز سلولی در آن رؤیت نمی‌شود. در گروه آسیب با CCl_4 علائم تخریب بافتی همراه با جداشدگی (detachment) سلول‌ها از هم در تصاویر مشهود است، سلول‌ها حجیم (hypertrophy) شده، خطوط عرضی منظمی (striation) در آن‌ها مشاهده نمی‌شود و فضاهای بین سلولی وسیعی (edematous intramuscular space) در بین آن‌ها وجود دارد. از طرفی، وجود هسته‌های فراوان در این فضاهای بین بافتی نشان از ارتشاح (infiltration) سلول‌هایی مثل نوتروفیل و لنفوسیت و ایجاد التهاب است.

اما در گروه پیش درمان با لینالول نشانه‌هایی از بازسازی ریز ساختار بافتی همانند آنچه که به گروه نرمال نزدیک‌تر است دیده می‌شود، بدین گونه که اندازه سلول‌ها کوچک تر شده، تخریب بافتی و فضاهای بین سلولی ادماتیک کاهش یافت و سلولاریتی (cellularity) یا ارتشاح بافتی نیز کم‌تر شده است.

بحث

براساس این مطالعه لینالول یک اثر محافظتی در برابر آسیب اکسیداتیو میوکارد ناشی از CCl_4 در موش‌های صحرایی ایجاد می‌کند که نشان دهنده توانایی لینالول برای کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و حفظ یکپارچگی بافت میوکارد است.

در این مطالعه نشان داده شده که تجویز CCl_4 سبب افزایش قابل توجه MDA در بافت قلب موش‌های آسیب دیده شد. در واقع MDA یک ترکیب آلی بسیار واکنش‌پذیر است که به طور گسترده به عنوان یک نشانگر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

زیستی برای استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در سیستم‌های بیولوژیکی شناخته شده است(۲۰). MDA به عنوان یک محصول جانبی از تخریب اکسیداتیو اسیدهای چرب اشباع نشده چندگانه (PUFAs) که مستعد حمله رادیکال‌های آزاد هستند، تولید می‌شود. اندازه‌گیری سطح MDA معمولاً در تحقیقات زیست پزشکی برای ارزیابی میزان آسیب اکسیداتیو در بافت‌ها، سلول‌ها و مایعات بدن استفاده می‌شود(۲۱). بنابراین افزایش MDA نشان داد که تجویز CCl_4 سبب آسیب اکسیداتیو در بافت قلب شده است که این نتایج مشابه با نتایج مطالعات مشابه می‌باشد که در آن‌ها نیز CCl_4 سبب افزایش MDA بافت قلبی در موش‌های آسیب دیده شده بود(۲۲، ۲۳). با این حال، پیش درمان با لینالول به طور قابل توجهی میزان MDAرا کاهش داد، که نشان دهنده خواص آنتی‌اکسیدانی قوی آن در کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و محافظت از سلول‌های میوکارد از آسیب اکسیداتیو بوده و با توانایی شناخته شده لینالول، برای از بین بردن رادیکال‌های آزاد و تثبیت غشاهای سلولی مطابقت دارد. این نتایج با مطالعه ای که در آن لینالول میزان MDA را در کبد موش‌های آسیب دیده با CCl_4 کاهش داد، همسویی دارد(۲۴).

برای بررسی بیش تر تاثیر لینالول در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) بافت قلب اندازه‌گیری شد. TAC به توانایی تجمعی همه آنتی اکسیدان‌های موجود در یک سیستم بیولوژیکی، برای خنثی کردن گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و سایر رادیکال‌های آزاد اشاره دارد(۲۵). آنتی اکسیدان‌ها شامل مولکول‌های آنزیمی مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، و گلوتاتیون پراکسیداز و همچنین ترکیبات غیر آنزیمی هستند(۲۶). TAC یک پارامتر حیاتی در ارزیابی مکانیسم دفاعی آنتی اکسیدانی تام بافت‌ها است و منعکس کننده توانایی آن‌ها برای مقابله با استرس اکسیداتیو می‌باشد که در پاتوژنز بیماری‌های متعدد از جمله اختلالات قلبی عروقی نقش دارد(۲۷). TAC به طور قابل توجهی در گروه آسیب دیده با CCl_4 کاهش یافت که نشان دهنده ناتوانی و کاهش آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا به دلیل استرس اکسیداتیو است. اندازه‌گیری TAC در بافت‌ها یک ارزیابی جامع از تعادل اکسیداسیون و احیا، که برای حفظ هموستاز سلولی ضروری است را فراهم می‌کند. استرس اکسیداتیو زمانی رخ می‌دهد که تولید ROS از ظرفیت سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی فراتر رود و منجر به آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA شود. بافت‌های با TAC بالا برای کاهش این آسیب مجهزتر هستند و در نتیجه یکپارچگی و عملکرد سلولی را حفظ می‌کنند(۲۰). همان‌طور که در این مطالعه نیز نشان داده شد، پیش درمان با لینالول به طور موثری سبب افزایش TAC شد، که نشان دهنده نقش آن در تقویت سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی تام است. این یافته بر پتانسیل لینالول برای مقابله با عدم تعادل بین تولید ROS و ظرفیت آنتی اکسیدانی، یک عامل کلیدی در پاتوژنز آسیب بافتی مرتبط با استرس اکسیداتیو، تاکید می‌کند.

علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض CCl_4 منجر به کاهش قابل توجهی در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کلیدی، از جمله کاتالاز (CAT)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) شد، که همسو با نتایج مطالعات مشابه است(۳۰ - ۲۸). این آنزیم‌ها نقش مهمی در خنثی کردن ROS و حفظ هموستاز ردوکس سلولی دارند. پیش درمان با لینالول به طور قابل توجهی فعالیت این آنزیم‌ها را بازسازی کرد، که می‌تواند دلیل دیگری بر اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی قلبی در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از سموم باشد. همان طور که مطالعات دیگر، این اثر لینالول در جلوگیری از کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ناشی از CCl_4 را تایید کردند(۲۴، ۳۳ - ۳۱).

بررسی هیستوپاتولوژیک شواهد بیش تری از اثرات محافظتی لینالول ارائه کرد. گروه آسیب دیده با CCl_4، اختلال شدید بافت میوکارد، از جمله هیپرتروفی سلولی،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

از دست دادن خطوط عرضی منظم، فضاهای بین سلولی ادماتیک و ارتشاح سلولی التهابی را نشان دادند که نشان دهنده نکروز و التهاب است. علاوه بر این، افزایش بافت همبند بینابینی حاوی ادم بین کاردیومیوسیت‌ها در گروه CCl_4 مشاهده شد. در مطالعات مشابه نیز نتایجی همسو به‌دست آمده است. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای که اثرات محافظتی دکسپانتنول در سمیت قلبی ناشی از CCl_4 بررسی شده بود، نشان داد که این ماده سمی سبب آسیب بافت میوکارد با حضور کاردیومیوسیت‌های به شدت دژنراتیو (خطوط نامشخص و سیتوپلاسم هیپرائوزینوفیلیک) شد(۴). پیش درمان با لینالول سبب حفظ ساختار میوکارد شد، ادم سلولی را کاهش داد و نفوذ سلول‌های التهابی را به حداقل رساند و توانایی آن را در کاهش آسیب بافتی و ارتقای بهبود ساختاری نشان داد و این داده‌ها، مشابه با نتایج مطالعه محققانی بود که به بررسی اثرات محافظتی α-پینن در برابر آسیب قلبی ناشی از CCl_4 پرداخته بودند، آن‌ها در مطالعه‌شان نشان دادند که α-پینن یک مونوترپین طبیعی است که سبب جلوگیری از تغییرات هیستولوژیکی در بافت قلب موش‌های آسیب با CCl_4 می‌شود(۳۴). این یافته‌ها با نتایج بیوشیمیایی سازگار بود و این تصور را تقویت می‌کرد که لینالول استرس اکسیداتیو و پیامدهای پاتولوژیک پایین‌دست آن را کاهش می‌دهد.

اثرات محافظتی قلبی مشاهده شده لینالول را می‌توان به مکانیسم‌های عملکرد چند وجهی آن، از جمله مهار رادیکال‌های آزاد، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و خواص ضد التهابی نسبت داد. این مکانیسم‌ها در مجموع به حفظ یکپارچگی و عملکرد سلولی در شرایط استرس اکسیداتیو کمک می‌کنند.

در نتیجه، این مطالعه نشان داد که لینالول با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و حفظ ساختار بافت قلب، به طور موثر در برابر آسیب اکسیداتیو میوکارد ناشی از CCl_4 محافظت می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که لینالول می‌تواند یک عامل درمانی امیدوار کننده برای پیشگیری و درمان اختلالات قلبی عروقی مرتبط با استرس اکسیداتیو باشد. مطالعات بیش تر برای روشن کردن مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی اثرات محافظتی قلبی لینالول و کشف کاربردهای بالقوه بالینی آن ضروری است.

سپاسگزاری

از کارشناسان آزمایشگاه بیوشیمی بالینی و آزمایشگاه مرکزی و نیز از کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل که با حمایت‌های مادی و معنوی خود، در جهت پیشبرد این طرح یاری کرده‌اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, et al. The role of oxidative stress in cardiac disease: from physiological response to injury factor. Oxid Med Cell Longev 2020; 2020(1): 5732956. PMID: 32509147.
2. Gaziano TA. Cardiovascular diseases worldwide. Public Health Approach Cardiovasc Dis Prev Manag 2022; 1: 8-18. PMID: 16330695.
3. de Lima EP, Moretti Jr RC, Torres Pomini K, Laurindo LF, Sloan KP, Sloan LA, et al. Glycolipid metabolic disorders, metainflammation, oxidative stress, and cardiovascular diseases: unraveling pathways. Biology 2024; 13(7): 519. PMID: 39056712.
4. Martinez CS, Zheng A, Xiao Q. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Dysregulation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Fraction of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

the hole. Antioxidants 2024; 13(11): 1330. PMID: 39594472.

5. Dikalov SI, Gutor S, Dikalova AE. Pathological mechanisms of cigarette smoking, dietary, and sedentary lifestyle risks in vascular dysfunction: mitochondria as a common target of risk factors. Pflugers Arch Eur J Physiol 2023; 475(7): 857-866. PMID: 36995495.
6. Unsal V, Cicek M, Sabancilar İ. Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. Rev Environ Health 2021; 36(2): 279-295. PMID: 32970608.
7. Dini S, Singh S, Fatemi F. The Hepatoprotective Possessions of Specific Iranian Medicinal Plants. J Food Biochem 2024; 2024(1): 8783113.
8. Ojarudi M, Moradi A, Hajihosseini R, Mazani M, Rezagholizadeh L. Hepatoprotective and Antioxidant Activities of Combination of Cinnamomum zeylanicum and Zingiber officinale in CCl4-intoxicated Rats. J Kerman Univ Med Sci 2020; 27(1): 1-13.
9. Li C-Y, Lin W-C, Moonmanee T, Chan JP-W, Wang C-K. The protective role of vitamin E against oxidative stress and immunosuppression induced by non-esterified fatty acids in bovine peripheral blood leukocytes. Animals 2024; 14(7): 1079. PMID: 38612319.
10. Li X, Zou J, Lin A, Chi J, Hao H, Chen H, et al. Oxidative stress, endothelial dysfunction, and N-acetylcysteine in type 2 diabetes mellitus. Antioxid Redox Signal 2024; 40(16-18): 968-989. PMID: 38497734.
11. Shah FA, Bukhari SMS, Emal E, Shah M. Effects of integrative administration of acetyl-L-carnitine, arginine, and Co-Q10 in mitigating oxidative stress in over-weight/obese PCOS women. J Appl Pharm Sci 2025.
12. An Q, Ren J-N, Li X, Fan G, Qu S-S, Song Y, et al. Recent updates on bioactive properties of linalool. Food Funct 2021; 12(21): 10370-10389.
13. Mączka W, Duda-Madej A, Grabarczyk M, Wińska K. Natural compounds in the battle against microorganisms—Linalool. Molecules 2022; 27(20): 6928. PMID: 36296521.
14. dos Santos ÉR, Maia JGS, Fontes-Júnior EA, do Socorro Ferraz Maia C. Linalool as a therapeutic and medicinal tool in depression treatment: a review. Curr Neuropharmacol 2022; 20(6): 1073-1092. PMID: 34544345.
15. Aidoo DB, Konja D, Henneh IT, Ekor M. Protective effect of bergapten against human erythrocyte hemolysis and protein denaturation in vitro. Int J Inflamm 2021; 2021(1): 1279359. PMID: 34970434.
16. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Anal Biochem 1978; 86(1): 271-278. PMID: 655387.
17. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. Anal Biochem 1996; 239(1): 70-76.
18. Aebi H. [13] Catalase in vitro. Methods Enzymol 1984; 105: 121-126. PMID: 6727660.
19. Rezagholizadeh L, Ojarudi M, Moradi A, Salimnejad R, Khonakdar-Tarsi A, Matin S, et al. Protective effects of Cinnamomum zeylanicum and Zingiber officinale extract against CCl4-induced acute kidney injury in rats. Physiol Pharmacol 2022; 26(2): 158-167. PMID: 30551486.
20. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. J Pharm Biomed Anal 2022; 209: 114477. PMID: 34920302.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

21. Bahrami M, Sobhi P, Mahdizadeh F, Rahimi S, Khodaei L, Ojarudi M, et al. Examining Effects of Metformin and Coenzyme Q10 on Doxorubicin- Induced Oxidative Hepatotoxicity in Rats. J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34(233): 1-14.
22. Hamed H, Gargouri M, Bellassoued K, Ghannoudi Z, Elfeki A, Gargouri A. Cardiopreventive effects of camel milk against carbon tetrachloride induced oxidative stress, biochemical and histological alterations in mice. Arch Physiol Biochem 2018; 124(3): 253-260. PMID: 29108440.
23. Yildiz A, Demiralp T, Vardi N, Otlu G, Taslidere E, Cirik H, et al. Protective effects of dexpanthenol in carbon tetrachloride-induced myocardial toxicity in rats. Tissue Cell 2022; 77. PMID: 35653907.
24. Mazani M, Rezagholizadeh L, Shamsi S, Mahdavifard S, Ojarudi M, Salimnejad R, et al. Protection of CCl4-induced hepatic and renal damage by linalool. Drug Chem Toxicol 2022; 45(3): 963-971. PMID: 32657163.
25. Miliaraki M, Briassoulis P, Ilia S, Michalakakou K, Karakonstantakis T, Polonifi A, et al. Oxidant/antioxidant status is impaired in sepsis and is related to anti-apoptotic, inflammatory, and innate immunity alterations. Antioxidants 2022; 11(2): 231. PMID: 35204114.
26. Irato P, Santovito G. Enzymatic and Non-Enzymatic Molecules with Antioxidant Function. Antioxidants 2021; 10(4): 579. PMID: 33918542.
27. Vona R, Gambardella L, Cittadini C, Straface E, Pietraforte D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. Oxid Med Cell Longev 2019; 2019(1): 8267234. PMID: 31191805.
28. Mazani M, Mahmoodzadeh Y, Rezagholizadeh L. The protective effects of Tanacetum parthenium extract on CCl4-induced myocardium injury in rats. Sci J Kurdistan Univ Med Sci 2018; 23(2): 70-80.
29. Mitra SK, Venkataranganna MV, Sundaram R, Gopumadhavan S. Antioxidant activity of AO-8, a herbal formulation in vitro and in vivo experimental models. Phytother Res 1999; 13(4): 300-303. PMID: 10404535.
30. Naik SR, Thakare VN, Patil SR. Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: Evidence of its antioxidant property. Exp Toxicol Pathol 2011; 63(5): 419-431. PMID: 20363603.
31. Altınok-Yipel F, Tekeli İO, Özsoy ŞY, Güvenç M, Kaya A, Yipel M. Hepatoprotective activity of linalool in rats against liver injury induced by carbon tetrachloride. Int J Vitam Nutr Res 2019. PMID: 30932786.
32. Hsouna AB, Sadaka C, Beyrouthy ME, Hfaiedh M, Dhifi W, Brini F, et al. Immunomodulatory effect of Linalool (Lin) against CCl4-induced hepatotoxicity and oxidative damage in rats. Biotechnol Appl Biochem 2023; 70(1): 469-477. PMID: 35748559.
33. Szymonik-Lesiuk S, Czechowska G, Stryjecka-Zimmer M, Słomka M, Mądro A, Celiński K, et al. Catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activities in various rat tissues after carbon tetrachloride intoxication. J Hepato-Biliary-Pancreat Surg 2003; 10(4): 309-315. PMID: 14598152.
34. Alqudah A, Qnais E, Gammoh O, Bseiso Y, Wedyan M. Protective effects of α-Pinene against carbon tetrachloride-induced cardiac injury in Wistar rats: modulation of antioxidant and inflammatory responses. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2024. PMID: 39298016.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]