مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۴۰۰، دوره ۲۳، صفحه ۲۳۵-۲۲۹

اثر آنتی اکسیدانی مونته لوکاست بر آسیب حاد ریوی ناشی از لیپو پلی ساکارید در سگ

علی سلطانیه (DVM)[۱]، رضا آویزه (DVSc)[۱]، حسین نجف زاده ورزی (PhD)[۲*]، محمد راضی جلالی (PhD)[۱]، مسعود قربانپور (PhD)[۳]

۱-گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۲-مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳-گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

دریافت: ۹۹/۶/۲۶، اصلاح: ۹۹/۸/۱۷، پذیرش: ۹۹/۱۰/۶

خلاصه

سابقه و هدف: آسیب حاد ریه، با تجمع نوتروفیل ها در ریه، ادم بینابینی و آسیب دیدگی اپیتلیوم آلوئول مشخص می‌شود. لیپو پلی ساکارید (LPS) موجب بروز پاسخ التهابی و آزاد شدن گونه های اکسیژن فعال و آسیب سلولی و بافتی ریه می‌شود. با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در عفونت ها و از طرفی اثبات خواص آنتی اکسیدانی مونته لوکاست در مطالعات متعدد، در این مطالعه اثر مونته لوکاست بر آسیب حاد ریوی ناشی از لیپو پلی ساکارید (به عنوان مدلی از عفونت) در سگ بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۲۰ قلاده سگ سالم (نژاد بومی از هر دو جنس نر و ماده و میانگین ۲۰ کیلوگرم وزن) به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول مونته لوکاست خوراکی (۱ mg/kg)، گروه دوم داخل وریدی LPS (۰/۱ µg/kg)، گروه سوم مونته لوکاست یک ساعت قبل از LPS و گروه چهارم مونته لوکاست یک ساعت بعد از LPS را دریافت کردند. لاواژ برونکو آلوئولار و خون گیری در زمان صفر و ۱/۵ ساعت پس از شروع آزمایش انجام شد و میزان مالون دی آلدئید، فعالیت کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در سرم و مایع لاواژ با کیت اندازه گیری شد.

یافته‌ها: LPS به طور معنی داری میزان مالون دی آلدئید را افزایش (از ۱۰/۵ به ۱۳۹/۸ میکرومول رسید) و فعالیت کاتالاز (از ۰/۰۱۸ به ۰/۰۰۷ میکرومول رسید) (p=۰/۰۰۰۱)، گلوتاتیون پراکسیداز (از ۲۵۹ به ۷۶/۵ نانومول رسید) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (از ۰/۴۱ به ۰/۰۴ نانومول رسید) را نسبت به زمان صفر کاهش داد. این تغییرات به وسیله مونته لوکاست به طورمعنی داری تعدیل شد (p≤۰/۰۲).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مونته لوکاست می تواند دفاع آنتی اکسیدانی را در برابر آسیب حاد ریوی ناشی از LPS تقویت کند.

واژه‌های کلیدی: آسیب حاد ریوی، استرس اکسیداتیو، سگ، لیپو پلی ساکارید، مونته لوکاست.

مقدمه

آسیب حاد ریه (ALI) سندرمی بحرانی است که با تجمع نوتروفیل ها در ریه، ادم بینابینی و آسیب دیدگی اپیتلیوم آلوئول مشخص می‌شود. LPS توانایی رها سازی سیتوکین التهابی و ایجاد آسیب به ریه را دارد که یک مدل تجربی شناخته شده برای ارزیابی اثرات داروها بر ALI است. در طول ALI، تعداد لکوسیت ها، به طور عمده نوتروفیل ها و ماکروفاژها، در مایع لاواژ ریه در مدل تجربی ALI و بیماران مبتلا به سندرم دیسترس حاد تنفسی به طور قابل توجهی افزایش می یابد (۱). رادیکال های آزاد علت آسیب های متعدد ارگان ها و اختلال عملکرد آن ها در طی سپسیس هستند و در بیماری زایی نقش دارند. پراکسیداسیون لیپید با واسطه رادیکال های آزاد اکسیژن عامل مهمی در آسیب غشای سلولی است (۲). LPS سلول های التهابی را فعال می‌کند و متعاقباً با آزاد کردن سیتوکین های مختلف مانند تومور نکروز فاکتورآلفا (TNF-α) و اینترلوکین ۱ (IL-1) پاسخ التهابی را تقویت می‌کند (۳). این آبشار التهابی سیستمیک باعث اختلال در عملکرد عروق و همچنین اختلال عملکرد سلول پارانشیمی می شود (۴). استرس اکسیداتیو وضعیت عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی (فعالیت سطح SOD، CAT و GSH) است که منجر به پراکسیداسیون لیپیدها و غیر فعال شدن بسیاری از آنزیم ها می‌شود (۵). سیستم آنتی اکسیدانی، سلول ها را در برابر صدمات ناشی از رادیکال های آزاد مانند آنیون سوپراکسید و پراکسید هیدروژن محافظت می‌کند (۶). مونته لوکاست یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده لکوترین است که به طور مشخص گیرنده سیستئینیل لکوترین (CysLT1) را مهار می‌کند و التهاب ائوزینوفیلی مجاری هوایی را کاهش می‌دهد (۷). عوامل ضد لکوترین و آنتاگونیست های گیرنده لکوترین در چندین مدل التهابی در موش‌ها، مانند آسیب مخاطی معده ناشی از اتانول و آسیب چند ارگان ناشی از سپسیس و آسیب ناشی از ایسکمی/ خونرسانی مجدد کلیوی موثر است (۸). Şener و همکاران گزارش دادند که مونته لوکاست دارای اثر ضد التهابی در آسیب های

این مقاله حاصل پایان نامه علی سلطانیه دانشجوی دکتری تخصصی رشته بیماری های داخلی دام های کوچک و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۶/۳/۲۴/۲۹۱۵۲ دانشگاه شهید چمران اهواز می باشد.
*مسئول مقاله: دکتر حسین نجف زاده ورزی
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی. تلفن: ۳۲۱۹۹۹۳۶-۰۱۱
E-mail: najafzadehvarzi@gmail.com

کبدی و روده ناشی از سپسیس است و با یک مکانیسم وابسته به نوتروفیل از آسیب های اکسیداتیو محافظت می‌کند (۹). همچنین محققان مشخص کردند که مونته لوکاست برای جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها در برخی از بافت ها مانند بیضه و کبد و کلیه از اثرات آنتی اکسیدانی قابل توجهی برخوردار است (۱۲-۱۰). Chen و همکاران نشان دادند که مونته لوکاست تولید سایتوکاین های TNFα، IL-6 و IL-1β را کاهش و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز را افزایش می دهد و همچنین مقدار مالون دی آلدهید را به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو کاهش می دهد (۱۳). Visitsunthorn و همکاران در تحقیق خود نتیجه گرفتند که مونته لوکاست در کودکان مبتلا به آسم، تاثیر درمانی دارد (۱۴). LPS موجب افزایش انتشار نوتروفیل‌ها و افزایش میزان آنزیم مالون دی آلدئید در بافت ریه می‌گردد (۸).

هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی مونته لوکاست در کاهش عوارض آسیب حاد ریوی ناشی از لیپوپلی ساکارید می باشد که در این مقاله به اثرات آنتی اکسیدانی پرداخته شد. در ضمن با توجه تکرار برداشت مایع لاواژ و حجم نمونه های مورد نیاز بیولوژیک در مطالعه تجربی حاضر از سگ به عنوان مدل حیوانی استفاده شد.

مواد و روش ها

این مطالعه تجربی در مدل حیوانی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز با کد اخلاق EE/99.3.02.47195/scu.ac.ir بر روی بیست قلاده سگ نژاد بومی بالغ و از نظر بالینی سالم با سن بین ۲۴-۱۲ ماهگی، از هر دو جنس و وزنی برابر ۲۲-۱۷ کیلوگرم انجام شد. با توجه تکرار برداشت مایع لاواژ و حجم نمونه های مورد نیاز بیولوژیک در مطالعه تجربی حاضر از سگ به عنوان مدل حیوانی استفاده شد. در این مطالعه مونته لوکاست (قرص Airokast®) تولید شده در شرکت عبیدی استفاده شد که به وسیله لوله معده مستقیماً به حیوان خورانده شد. لیپو پلی ساکارید (LPS اشریشیا کلی، سروتیپ O26: B6 به صورت پودر لئوفیلیزه تجاری خریداری شده از شرکت سیگما، آمریکا) با دوز (۰/۱ µg/kg) رقیق شده در سالین به صورت داخل سیاهرگی به منظور ایجاد التهاب ریه در سگ‌ها تزریق شد (۱۵).

سگ ها به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: در گروه اول ابتدا لاواژ برونکوآوئولار و خون‌گیری انجام شد و بعد از نیم ساعت، مونته لوکاست با دوز (۱ mg/kg) بر اساس مطالعه Mandelker 2000 خورانده شد و یک ساعت بعد مجدداً لاواژ و خون‌گیری انجام شد (۱۶). در گروه دوم ابتدا لاواژ برونکوآوئولار و خون گیری انجام شد و بعد از یک ساعت، لیپو پلی ساکارید اشرشیا کولی با دوز (۰/۱ µg/kg) بر اساس مطالعه Numata و همکاران به صورت وریدی تزریق شد (۱۷) و نیم ساعت بعد مجدداً لاواژ و خون گیری انجام شد. در گروه سوم ابتدا لاواژ و خون گیری انجام شد. مونته لوکاست با دوز فوق خورانده شد و یک ساعت بعد لیپو پلی ساکارید اشرشیا کولی مشابه گروه دو تزریق و نیم ساعت بعد مجدداً لاواژ و خون گیری انجام شد. گروه چهارم مشابه گروه ۳ بود با این تفاوت که پس از لاواژ و خون گیری ابتدا لیپو پلی ساکارید اشرشیا کولی تزریق شد و نیم ساعت بعد مونته لوکاست خورانده شد. سپس یک ساعت بعد لاواژ و خون گیری انجام شد. جهت جمع آوری مایع برونکوآلوئولار ابتدا حیوان با مخلوط کتامین و پروپوفول بیهوش گردید و لوله نایی مناسب در مجرای تنفسی آنها قرار داده شد. مقدار ۲۰ میلی لیتر سالین گرم از طریق کاتتر وارد مجاری تنفسی شد و بلافاصله اقدام به لاواژ آن شد. این مرحله در صورت نیاز تا ۳ بار نیز قابل تکرار است تا بتوان مایعی کف آلود را که مبین حضور سورفاکتانت است را جمع آوری نمود (۱۹و۱۸). مایع لاواژ به دست آمده، به لوله حاوی EDTA منتقل شد و پس از سانتریفیوژ قسمت بالایی مایع جدا سازی گردید. از سگ ها خون گیری شد و سرم جدا سازی شد و نمونه ها در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

بررسی مارکرهای استرس اکسیداتیو (MDA، GPX و کاتالاز و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی): سطح کاتالاز (CAT) و مالون دی آلدئید (MDA) و فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در نمونه های سرمی و مایع لاواژ ریه با کیت های تجاری موجود (نوند سلامت- ارومیه- ایران) و با استفاده از الیزا خوان طبق دستورالعمل سازنده تعیین شد. متغیرهای مستقل این مطالعه شامل لیپو پلی ساکارید اشرشیا کولی و مونته لوکاست به عنوان متغیرهای مستقل و فاکتورهای استرس اکسیداتیو (MDA، GPX و کاتالاز و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی) و زمان تجویز به عنوان فاکتورهای وابسته بودند.

آنالیز آماری: جهت مقایسه داده ها از آزمون آماری One-Way ANOVA و Tukey post Hoc test (برای مقایسه بین گروه ها در یک زمان) و آزمون paired t-student (برای مقایسه بین زمان اول و دوم در هر گروه) از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ (IBM، آمریکا) استفاده شد و $p\leq ۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

الف) کاتالاز در مایع لاواژ: با مصرف مونته لوکاست به تنهایی مقدار کاتالاز لاواژ از ۰/۰۰۱±۰/۰۱۹ به ۰/۰۰۱±۰/۰۲۱ میکرومول در دقیقه در میلی لیتر افزایش یافت ($p=۰/۰۰۳$). LPS مقدار کاتالاز را به شدت و به طور معنی داری ($p=۰/۰۰۰۱$) کاهش داد (از ۰/۰۰۱±۰/۰۱۸ به ۰/۰۰۱±۰/۰۰۷ میکرومول رسید). مصرف مونته لوکاست بعد از LPS توانست از شدت کاهش کاتالاز در مایع لاواژ جلوگیری نماید (به ۰/۰۰۱±۰/۰۱۶ میکرومول رسید) و با ۳ گروه دیگر معنی دار بود ($p=۰/۰۰۱$). (نمودار ۱).

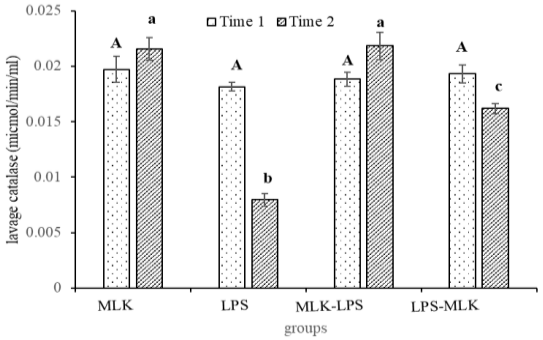
کاتالاز در سرم: مصرف مونته لوکاست به تنهایی مقدار کانالاز سرم را به طور معنی داری ($p=۰/۰۰۱$) در زمان دوم افزایش داد (از ۰/۰۰۱±۰/۰۰۳ به ۰/۰۰۰۹±۰/۰۰۵ میکرومول رسید). القای LPS موجب کاهش شدید و معنی دار ($p<۰/۰۰۱$) کاتالاز در سرم نسبت به زمان اول همین گروه (از ۰/۰۰۰۴±۰/۰۰۹ به ۰/۰۰۰۷±۰/۰۰۲ میکرومول رسید) شد. مصرف مونته لوکاست اثر حمایتی بر فعالیت کاتالاز داشت (نمودار ۲).

ب) مالون‌دی‌آلدئید: مصرف مونته لوکاست به تنهایی مقدار مالون دی آلدئید را به طور معنی داری ($p=۰/۰۱۹$) در زمان دوم کاهش داد (از ۰/۸±۱۵/۷ به ۱/۵±۱۲/۴ میکرومول رسید). با تزریق LPS میزان مالون‌دی‌آلدئید در مایع لاواژ به شدت افزایش پیدا کرد و این شدت افزایش در حدود ۱۳ برابر بود (از ۱/۳±۱۰/۵ به ۱۶/۸±۱۳۹/۸ میکرومول رسید) که با زمان اول همان گروه و زمان اول و دوم سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌دار داشت ($p<۰/۰۰۰۱$). با مصرف مونته لوکاست شدت تغییر مالون دی آلدئید در مایع لاواژ بسیار کمتر شد ($p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۳). تغییرات

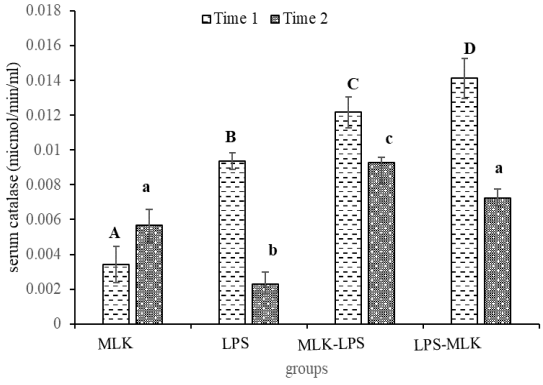
مالون دی آلدئید در سرم مشابه تغییرات آن در مایع لاواژ بود و LPS موجب افزایش شدید و معنی دار میزان مالون دی آلدئید سرم گردید ولی با تجویز مونته لوکاست این تغییر کنترل شد (p<۰/۰۰۱).

ج) گلوتاتیون پراکسیداز: مصرف مونته لوکاست به تنهایی فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز را به طور معنی داری (p=۰/۰۰۱) در زمان دوم افزایش داد (از ۱۰/۹۶±۱۹۵ به ۸/۰۲±۲۵۲ نانومول رسید). فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در مایع لاواژ با تزریق LPS به شدت کاهش پیدا کرد (از ۱۳/۴۴±۲۵۹ به۹/۲۴±۷۶/۵ نانومول رسید) که با زمان اول این گروه تفاوت معنی داری داشت (p<۰/۰۰۱). مقدار گلوتاتیون پراکسیداز مایع لاواژ به طور معنی داری به وسیله مونته لوکاست کاهش یافت (p=۰/۰۰۱) (نمودار ۴). تغییرات گلوتاتیون پراکسیداز در سرم تقریباً مشابه آن در مایع لاواژ می باشد.

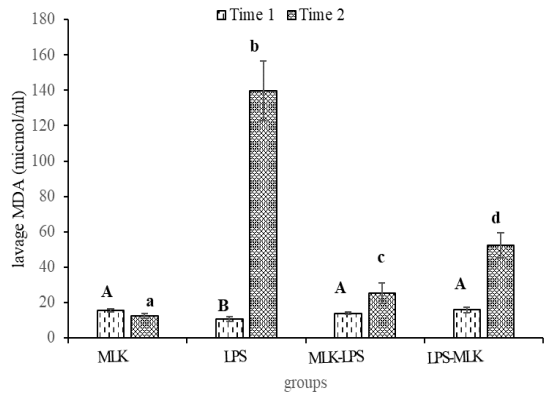
د) سطح آنتی‌اکسیدانی کل: LPS در زمان دوم سطح آنتی‌اکسیدانی کل را در مایع لاواژ به شدت کاهش داد (از ۰/۰۲±۰/۴۱ به ۰/۰۱±۰/۰۴ نانومول رسید) و این تفاوت با سایر گروه ها معنی دار بود (p<۰/۰۰۱). با مصرف مونته لوکاست قبل و بعد از LPS از شدت کاهش سطح آنتی‌اکسیدانی کل در مایع لاواژ جلوگیری به عمل آمد (نمودار ۵). میزان تغییرات سطح آنتی‌اکسیدانی در سرم تقریباً مشابه تغییرات آن در مایع لاواژ بود.



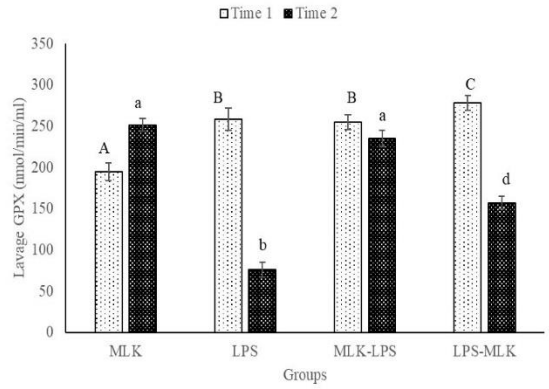
نمودار ۱. میانگین±خطای استاندارد فعالیت کاتالاز در مایع لاواژ در گروه های مختلف. (حروف نامتشابه بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه ها با p≤۰/۰۵ است).



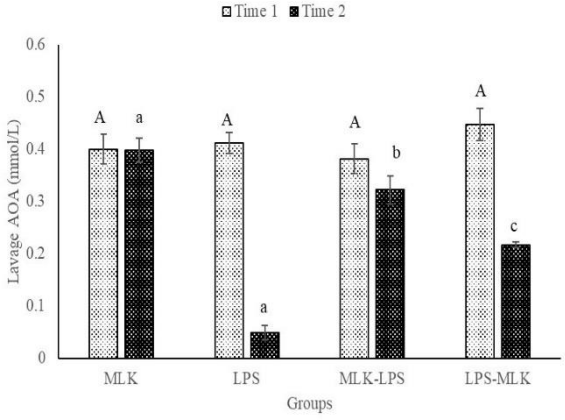
نمودار ۲. میانگین±خطای استاندارد فعالیت کاتالاز در سرم در گروه های مختلف. (حروف نامتشابه بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه ها با p≤۰/۰۵ است. زمان دوم با حروف کوچک مشخص شدند. میانگین کاتالاز سرم بین زمان اول هر گروه با زمان دوم همان گروه تفاوت معنی دار بود).



نمودار ۳. میانگین±خطای استاندارد مقدار مالون دی آلدئید در مایع لاواژ در گروه های مختلف. (حروف نامتشابه بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه ها با p≤۰/۰۵ است. زمان دوم با حروف کوچک مشخص شدند. میانگین مالون دی آلدئید در مایع لاواژ بین زمان اول هر گروه با زمان دوم همان گروه تفاوت معنی دار بود).



نمودار ۴. میانگین±خطای استاندارد فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز درمایع لاواژ در گروه‌های مختلف. (حروف نامتشابه بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه ها با p≤۰/۰۵ است. زمان دوم با حروف کوچک مشخص شدند).



نمودار ۵. میانگین±خطای استاندارد سطح آنتی‌اکسیدانی کل در مایع لاواژ در گروه های مختلف. (حروف نامتشابه بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه ها با p≤۰/۰۵ است. زمان دوم معنی دار با حروف کوچک مشخص شدند).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه تزریق LPS موجب کاهش فعالیت کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و سطح آنتی اکسیدانی کل در سرم و مایع لاواژ ریه شد و مقدار مالون دی آلدئید را افزایش داد. مصرف مونته لوکاست توانست از این تغییرات جلوگیری کند که البته تجویز مونته لوکاست قبل از تزریق LPS به طور کلی تاثیر بهتری داشت.

استرس اکسیداتیو به دلیل عدم تعادل بین سیستم های اکسیدان–آنتی‌اکسیدان رخ می دهد که می تواند ناشی از افزایش رادیکال آزاد و کاهش فعالیت آنتی اکسیدان ها باشد (۲۰). مالون دی آلدئید (MDA)، نشانه پراکسیداسیون لیپید ها است و از مهم ترین بیومارکر های استرس اکسیداتیو می باشد (۲۱). گلوتاتیون نقش مهمی در حفظ پروتئین و یکپارچگی لیپیدها دارد و محافظت عمده ای را در برابر آسیب اکسیداتیو فراهم می کند (۲۲).

Weifeng و همکاران با تلقیح لیپوپلی‌ساکارید (E. coli O55:B5, LPS (5mg/Kg به روش داخل نایی در موش و ایجاد آسیب حاد ریوی، به بررسی تغییرات فاکتورهای استرس اکسیداتیو ریه پرداختند. آنها بیان کردند که ۲ ساعت بعد از تلقیح لیپو پلی ساکارید، مقدار مالون دی‌آلدئید بافت ریه افزایش یافته و همچنین ظرفیت تام آنتی اکسیدانی کاهش و سطح رونویسی از آنزیم های دخیل در دفاع آنتی اکسیدانی افزایش یافت (۲۳). نتیجه مطالعه حاضر که نشان دهنده اثر لیپوپلی‌ساکارید در ایجاد استرس اکسیداتیو حتی در زمان کوتاه است، با مطالعه فوق همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر، مونته لوکاست تاثیر قابل توجه و مهمی در دفاع آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو به خصوص قبل از تزریق LPS داشت. مونته لوکاست التهاب ناشی از ارتشاح ائوزینوفیل ها را کاهش می دهد (۲۴). Khodir و همکاران گزارش کردند که LPS منجر به افزایش معنی داری در مقدار MDA ریه و کلیه و کاهش گلوتاتیون می گردد. مونته لوکاست به طور قابل توجهی میزان MDA را کاهش و گلوتاتیون کلیه افزایش را داد (۲۵). نتیجه مطالعه ما همسو با مطالعه فوق می باشد و بیانگر اثرات آنتی اکسیدانی مونته لوکاست در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از لیپوپلی‌ساکارید است.

در مطالعه دیگری، Coskun و همکاران به اثرات محافظتی مونته لوکاست بر آسیب بافتی ناشی از سپسیس در اندام های حیاتی مثل قلب، کبد، کلیه و به خصوص ریه در موش صحرایی پرداختند. سطح سرمی سیتوکین ها در گروه سپسیس در مقایسه با شاهد (TNF-α تا ۱۰ برابر و IL-6 ۷ برابر) افزایش یافت که با تجویز مونته لوکاست در موش های سپتیک کاهش معنی داری یافت. مونته لوکاست در کاهش سطح پارامترهای اکسیدانی ریه، کبد، قلب و بافت کلیوی موثر بود. مقدار گلوتاتیون و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز در بافت های ریه، کبد و کلیه به وسیله مونته لوکاست افزایش یافت. در این مطالعه بافت ریه و کلیه بیشترین میزان محافظت را در شرایط سپسیس توسط مونته لوکاست داشتند (۱۲). از آنجاییکه در سپسیس و عفونت های باکتریال به خصوص باکتری های گرم منفی نقش مهمی در ایجاد التهاب و استرس اکسیداتیو دارند و محتوی پیکره باکتری به خصوص لیپو پلی ساکارید در این موضوع دخالت قابل توجه دارند بنابراین مصرف مونته لوکاست توانست در بسیاری از بافت های بدن از جمله ریه ها اثر محافظتی داشته باشد که با نتیجه مطالعه حاضر همخوانی دارد. اگرچه نوع حیوان تحت مطالعه متفاوت بوده ولی کارآمدی مونته لوکاست در هر دو مدل حیوانی مشابه بود.

Şener و همکاران همچنین نشان دادند که مونته لوکاست آسیب های کبدی و روده را در شرایط سپتیک تجربی بهبود می بخشد (۹). در مطالعه Coskun و همکاران گزارش شد که مونته لوکاست با کاهش استرس اکسیداتیو و محافظت از نفوذپذیری غشاء، می تواند از تجمع نوتروفیل در بافت ها جلوگیری کند (۱۲). به علاوه El-shafaei و همکاران دریافتند که مونته لوکاست همانند ملاتونین اثرات آنتی اکسیدانی در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از سپس پلاتین در موش صحرایی دارد (۲۶).

گزارش دیگری از Khodir و همکاران مبنی بر اثر محافظتی مونته لوکاست به دلیل خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آن در برابر آسیب قلبی ناشی از LPS وجود دارد (۲۷). اگرچه گونه حیوانی و بافت مورد مطالعه در تحقیق فوق با مطالعه حاضر متفاوت بوده ولی نتیجه همسو با مطالعه ما در تایید خواص آنتی اکسیدانی مونته لوکاست داشته است. همچنین مطالعات دیگری همسو با مطالعه حاضر در تایید دارا بودن اثرات آنتی اکسیدانی مونته لوکاست وجود دارد از جمله Hareedy و همکاران مشاهده کردند که مونته لوکاست اثر محافظتی در برابر آسیب کبدی و عضلانی ناشی از سیمواستاتین دارد (۲۸).

در این مطالعه تجربی مشاهده شد که تزریق LPS موجب کاهش فعالیت کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و سطح آنتی اکسیدانی کل در سرم و مایع لاواژ ریه سگ شد و مقدار مالون دی آلدئید را افزایش داد ولی مونته لوکاست توانست تغییرات فاکتورهای استرس اکسیداتیو مذکور را اصلاح کند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به خاطر حمایت مالی از این تحقیق، تقدیر و تشکر می گردد.

Antioxidant Effect of Montelukast on Acute Lung Injury Induced by Lipopolysaccharide in Dogs

A. Soltanieh (DVM)[1], R. Avizeh (DVSc)[1], H. Najafzadeh Varzi (PhD)*[2], M. Razi Jalali (PhD)[1], M. Ghorbanpour (PhD)[3]

1.Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I.R.Iran
2.Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
3.Department of Pathobiologykun, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 23; 2021; PP: 229-235
Received: Sep 16th 2020, Revised: Nov 7th 2020, Accepted: Dec 26th 2020.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Acute lung injury is characterized by accumulation of neutrophils in the lung, interstitial edema, and damage to the alveolar epithelium. Lipopolysaccharide (LPS) causes an inflammatory response and the release of reactive oxygen species and cellular and tissue damage to the lungs. Considering the role of oxidative stress in infections and proving the antioxidant properties of montelukast in several studies, the effect of montelukast on acute lung injury induced by lipopolysaccharide (as a model of infection) in dogs was investigated in this study.

METHODS: In this experimental study, 20 healthy dogs (both male and female dogs of native breed with an average weight of 20 kg) were divided into four equal groups. The first group received oral montelukast (1 mg/kg), the second group received intravenous LPS (0.1 µg/kg), the third group received montelukast one hour before LPS and the fourth group received montelukast one hour after LPS. Bronchoalveolar lavage and blood sampling were performed at hour zero and 1.5 hours after the start of the test and the amount of malondialdehyde, catalase activity, glutathione peroxidase and total antioxidant capacity in serum and lavage fluid were measured using a kit.

FINDINGS: LPS significantly increased malondialdehyde levels (from 10.5 to 139.8 µmol) and decreased catalase activity (from 0.018 to 0.007 µmol) ($p= 0.0001$), glutathione peroxidase (from 259 to 76.5 nmol) and the total antioxidant capacity (from 0.41 to 0.04 nmol) compared to hour zero. These changes were significantly adjusted by montelukast ($p\leq 0.02$).

CONCLUSION: The results of this study showed that montelukast can enhance antioxidant defense against acute lung injury induced by LPS.

KEY WORDS: *Acute Lung Injury, Oxidative Stress, Dogs, Lipopolysaccharide, Montelukast.*

Please cite this article as follows:

Soltanieh A, Avizeh R, Najafzadeh Varzi H, Razi Jalali M, Ghorbanpour M. Antioxidant Effect of Montelukast on Acute Lung Injury Induced by Lipopolysaccharide in Dogs. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 229-35.

***Corresponding Author: H. Najafzadeh Varzi (PhD)**
Address: Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
Tel: +98 11 32199936
E-mail: najafzadehvarzi@gmail.com

References

1.Lei J, Wei Y, Song P, Li Y, Zhang T, Feng Q, et al. Cordycepin inhibits LPS-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress. Eur J Pharmacol. 2018;818:110-4.

2.Srivastava A, Maggs JL, Antoine DJ, Williams DP, Smith DA, Park BK. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity. Handb Exp Pharmacol. 2010;(196):165-94.

3.Sompamit K, Kukongviriyapan U, Nakmareong S, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V. Curcumin improves vascular function and alleviates oxidative stress in non-lethal lipopolysaccharide-induced endotoxaemia in mice. Eur J Pharmacol. 2009;616(1-3):192-9.

4.Dorresteijn MJ, Draisma A, Van der Hoeven JG, Pickkers P. Lipopolysaccharide-stimulated whole blood cytokine production does not predict the inflammatory response in human endotoxemia. Innate Immun. 2010;16(4):248-53.

5.Montjean D, Ménézo Y, Benkhalifa M, Cohen M, Belloc S, Cohen-Bacrie P, et al. Malonaldehyde formation and DNA fragmentation: two independent sperm decays linked to reactive oxygen species. Zygote. 2010;18(3):265-8.

6.Türkez H, Geyikoglu F, Yousef MI. Ameliorative effect of docosahexaenoic acid on 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced histological changes, oxidative stress, and DNA damage in rat liver. Toxicol Ind Health. 2012;28(8):687-96.

7.Yüksel B, Aydemir C, Üstündag G, Eldes N, Kutsal E, Can M, et al. The effect of treatment with montelukast on levels of serum interleukin-10, eosinophil cationic protein, blood eosinophil counts, and clinical parameters in children with asthma. Turk J Pediatr. 2009;51(5):460-5.

8.Mohamadin AM, Elberry AA, Elkablawy MA, Gawad HSA, Al-Abbasi FA. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist abrogates lipopolysaccharide-induced toxicity and oxidative stress in rat liver. Pathophysiology. 2011;18(3):235-42.

9.Şener G, Şehirli Ö, Çetinel Ş, Ercan F, Yüksel M, Gedik N, et al. Amelioration of sepsis-induced hepatic and ileal injury in rats by the leukotriene receptor blocker montelukast. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005;73(6):453-62.

10.Beytur A, Ciftci O, Oguz F, Oguzturk H, Yılmaz F. Montelukast attenuates side effects of cisplatin including testicular, spermatological, and hormonal damage in male rats. Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69(1):207-13.

11.Kose E, Sapmaz HI, Sarihan E, Vardi N, Turkoz Y, Ekinci N. Beneficial effects of montelukast against methotrexate-induced liver toxicity: a biochemical and histological study. Sci World J. 2012;2012:987508.

12.Coskun AK, Yigiter M, Oral A, Odabasoglu F, Halici Z, Mentes O, et al. The effects of Montelukast on antioxidant enzymes and proinflammatory cytokines on the heart, liver, lungs, and kidneys in a rat model of cecal ligation and puncture–induced sepsis. Sci World J. 2011;11:1341-56.

13.Chen X, Zhang X, Pan J. Effect of montelukast on bronchopulmonary dysplasia (BPD) and related mechanisms. Med Sci Monit. 2019;25:1886-93.

14.Visitsunthorn N, Chirdjirapong V, Santadilog S, Pajarn P, Jirapongsananuruk O, Komoltri C, et al. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6-13 years. Asian Pac J Allergy Immunol. 2011;29(2):127-33.

15.De Vries F, Leuschner J, Jilma B, Derhaschnig U. Establishment of a low dose canine endotoxemia model to test anti-inflammatory drugs: effects of prednisolone. Int J Immunopathol Pharmacol. 2013;26(4):861-9.

16.Mandelker L. Experimental drug therapy for respiratory disorders in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2000;30(6):1357-67.

17.Numata M, Suzuki S, Miyazawa N, Miyashita A, Nagashima Y, Inoue S, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents LPS-induced acute lung injury in dogs. J Immunol. 1998;160(6):3031-7.

18.Spużak J, Nicpoń J, Kubiak K, Jankowski M. Bronchoalveolar lavage and evaluation of obtained BAL fluid in healthy dogs. Electr J Pol Agric Univ. 2004;7(2).
19.Melamies MA, Järvinen A-K, Seppälä KM, Rita HJ, Rajamäki MM. Comparison of results for weight-adjusted and fixed-amount bronchoalveolar lavage techniques in healthy Beagles. Am J Vet Res. 2011;72(5):694-8.
20.Abou-Seif MA, Youssef A-A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. Clin Chim Acta. 2004;346(2):161-70.
21.Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. Anal Biochem. 2017;524:13-30.
22.Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med. 2006;354(7):731-9.
23.Weifeng Y, Li L, Yujie H, Weifeng L, Zhenhui G, Wenjie H. Inhibition of acute lung injury by TNFR-Fc through regulation of an inflammation-oxidative stress pathway. PLoS One. 2016;11(3):e0151672.
24.Dengiz GO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. J Pharmacol Sci. 2007;105(1):94-102.
25.Khodir AE, Ghoneim HA, Rahim MA, Suddek GM. Montelukast reduces sepsis-induced lung and renal injury in rats. Can J Physiol Pharmacol. 2014;92(10):839-47.
26.El-shafaei A, Abdelmaksoud R, Elshorbagy A, Zahran N, Elabd R. Protective effect of melatonin versus montelukast in cisplatin-induced seminiferous tubule damage in rats. Andrologia. 2018;50(9):e13077.
27.Khodir AE, Ghoneim HA, Rahim MA, Suddek GM. Montelukast attenuates lipopolysaccharide-induced cardiac injury in rats. Hum Exp Toxicol. 2016;35(4):388-97.
28.Hareedy MS, Ahmed EA, Ali MF. Montelukast modifies simvastatin-induced myopathy and hepatotoxicity. Drug Dev Res. 2019;80(7):1000-9.