JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

دوره پنجم، شماره اول، بهار ۱۳۹۳
صفحات ۲۹-۲۱

بررسی اثرات محافظتی کوآنزیم Q10 و ویتامین C در پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو ناشی از سیستئامین در موش صحرایی

سروش الماسی*[۱]، بابک رضوانجو[۲]، سید حامد شیرازی بهشتی ها،[۳] علی ناموران عباس آباد[۴]، مهدی خسروی[۵]

۱- دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج،ایران

۲- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج،ایران

۳- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی،واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج،ایران

۴- باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

۵- دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی،کرج،ایران

*نویسنده مسئول: soroush3352@Yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: مصرف مکمل‌های آنتی اکسیدانی بر عملکرد ارگانهای بدن و کاهش رادیکال‌های آزاد شده در جریان اختلالات و بیماری‌های مختلف همیشه مورد توجه بوده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر کوآنزیم Q10 و ویتامین C بر پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو ناشی از سیستئامین می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی مداخله گر موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار به چهار گروه شش تایی تقسیم شدند.

گروه ۱: (کنترل)،گروه ۲ (سیستئامین)، گروه۳ (ویتامین C به اضافه سیستئامین)، گروه ۴ (کوآنزیم Q10 به اضافه سیستئامین) درمان شدند. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق موش‌های صحرایی بیهوش گردیده و نمونه گیری انجام شد. به منظور مقایسه میانگین داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه، آزمون‌های Welch و کروسکال–والیس مورد استفاده قرار گرفت و سطح معنی‌دار $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد تزریق سیستئامین موجب کاهش معنی‌دار ($P < 0.05$) فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در گروه سیستئامین در مقایسه با گروه کنترل شد. پیش درمانی با ویتامین C موجب افزایش معنی‌دار ($P < 0.05$) فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در مقایسه با گروه سیستئینامین تنها شد. پیش درمانی با کوآنزیم Q10 موجب افزایش بسیار معنی‌دار فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ($P < 0.001$) و آنزیم سوپراکسیددیسموتاز ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه سیستئینامین تنها شد.

نتیجه: بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه جهت کاهش عوارض استرس اکسیداتیو ناشی از سیستئامین در موشهای صحرایی می‌توان از کوآنزیم Q10 و ویتامین C استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: کوآنزیم **Q10**، ویتامین **C**، استرس اکسیداتیو، سیستئامین، گلوتاتیونپراکسیداز، سوپراکسیددیسموتاز.

JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

J.Vet.Clin.Res 5(1)21-29, 2014

Protective Effect of Coenzyme Q10 and Vitamin C on Cysteamine-Induced Lipid Peroxidation

Almasi S.[1*], Rezvanjoo B.[2], Shirazi-beheshtiha S.H.[3], Namvaran-Abbas-Abad A.[4], khosravi M.[5]

1- Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

2- Department of basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

3- Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

4- Young Researchers And Elite Club, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

5- Faculty of veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

**** Corresponding author:*** **soroush3352@Yahoo.com**

Abstract

Benefits of antioxidant supplementation in various disorders through reducing free radicals and improving organs performance have been reported. The aim of this study was to investigate the effects of coenzyme Q10 and vitamin C on Cysteamine-induced lipid peroxidation and oxidative stress.

This experimental interventional study was conducted on male Wistar rats. Animals were divided into four groups (six rats) randomly. Groups were treated as; group 1 (Normal saline), Group 2 (Cysteamine), Group 3 (vitamin C plus Cysteamine), Group 4 (coenzyme Q10 plus Cysteamine). 24 hours after the last injection, rats were anesthetized and sampled for investigations. Welch's and Kruskal-Wallis tests were used for analyzing data and $P < 0.05$ was set the significance level.

The results of this study indicate that injection of cysteamine significantly ($P < 0.05$) decreased glutathione peroxidase activity compared with control group. Pretreatment with vitamin C significantly ($P < 0.05$) increased glutathione peroxidase activity compared with cysteamine group. Pretreatment with coenzyme Q10 increased glutathione peroxidase activity ($P <0.001$) and superoxide dismutase ($P <0.05$) significantly compared with cysteamine group.

Based on the results of this study, coenzyme Q10 and vitamin C can be used in reducing oxidative stress induced cysteamine.

Key words: Coenzyme Q10, Vitamin C, Oxidative Stress, Cysteamine, Glutathione Peroxidase, Superoxide Dismutase.

مقدمه

استرس اکسیداتیو بعنوان یکی از سازوکارهای دخیل در اتیولوژی و پیامد بیماریهای مختلف مانند بیماریهای قلب و عروق، دیابت، بیماریهای اعصاب و سرطانها مطرح شده است (9, 52). رادیکالهای آزاد بطور مستمر در بدن در نتیجهی فرآیندهای طبیعی متابولیک و تعامل با محرکهای محیطی تولید میشوند. در شرایط فیزیولوژیک، طیف وسیعی از دفاع آنتیاکسیدانی علیه اثرات مضر ناشی از فرآورده‌های رادیکالهای آزاد در بدن موجود زنده وجود دارد (2). پراکسیداسیون چربیها و استرس اکسیداتیو از عدم تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و عوامل آنتیاکسیدان که سبب پاکسازی و حذف ROS هستند، ایجاد میشود. به عنوان مثال افزایش تولید ROS یا کاهش عوامل آنتیاکسیدان و یا تغییرات هر دوی آنها میتواند منجر به استرس اکسیداتیو گردد (17).

کمبود کوآنزیم Q10 در انسان مرتبط با برخی از بیماریهاست (23). استفاده از آنتیاکسیدانهایی مانند کوآنزیم Q10 و ویتامین C میتوانند بعنوان درمانهای جایگزین و مکمل تاثیر شگرفی در بالا بردن سطح آنتیاکسیدانی بدن داشته باشند. کوآنزیم Q10 در تولید ATP در سلول نقش دارد و در زنجیرهی انتقال الکترون در چرخهی تنفسی باعث انتقال الکترونها از مولکولهای احیاءکننده به پذیرنده‌های الکترون در میتوکندری میشود و بیشترین مقدار آن نیز در غشا میتوکندری موجود است. کوآنزیم Q10 همچنین دارای خاصیت آنتیاکسیدانی و ضد رادیکال آزادی میباشد که ثابت شده است این خاصیت حدود ۵۰ برابر بیشتر از ویتامین E است و در نتیجه از آسیب اکسیداتیو و پراکسیداسیون چربیهای غشاء جلوگیری میکند. امروزه از کوآنزیم Q10 در درمان بیماریهای نارسایی قلبی، بیماریهای اعصاب مثل آلزایمر و پارکینسون، اختلالات باروری، نارسایی ایمنی، بیماریهای پوست، بیماریهای چشم و دیابت استفاده میشود. همچنین ثابت شده است که عوارض جانبی کوآنزیم Q10 بسیار اندک و ناچیز میباشد (6-21). ویتامین C یا L–اسید اسکوربات دارای خاصیت ویتامینی و آنتیاکسیدانی در انسان و حیوانات میباشد که بدن را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت میکند. ویتامین C در برداشت رادیکالهای آزاد ویتامین E نقش داشته و بعنوان یک آنتیاکسیدان دستخوش سیکل اکسیداسیون–احیا میشود. ویتامین C در واکنش‌های هیدروکسیلاسیون نیز اهمیت داشته و از پروتئین، چربی، کربوهیدرات‌ها و اسیدهای نوکلئیک بدن در برابر رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند (32, 19).

سیستئامین C_2H_7NS (مرکاپتو اتیل آمین هیدروکلراید) محصول تجزیهی اسیدآمینه سیستئین است و در ابتدا به عنوان قسمتی از مسیر کوآنزیم A معرفی شد. از سیستئامین در مطالعات تجربی فارماکولوژی جهت ایجاد استرس اکسیداتیو در مدلهای آزمایشگاهی استفاده میشود. سیستئامین ترکیبی سولفیدریلی با آثار بیولوژیک متفاوت بوده و اگرچه بعنوان یک دارو مطرح نمی‌باشد ولی از سال ۱۹۷۶در درمان بیماری سیستینوز و اخیرا جهت درمان بیماری تشعشع، مسمومیت با پاراستامول، آنمی سلولهای داسی، لوپوس اریتماتوس از آن استفاده شده است (1-4). سیستئامین در مقادیر کم موجب ورود سیستئین به سلول و تولید گلوتاتیون، به عنوان یک آنتیاکسیدان درون سلولی میشود ولی از سوی دیگر گروه تیول آن با پیوندهای دی سولفیدی پپتیدها و پروتئینها واکنش داده و در عملکرد آنها اختلال ایجاد میکند. همچنین سیستئامین در مقادیر زیاد موجب تولید هیدروژن پراکسید شده و استرس اکسیداتیو را رقم زده، منجر به کاهش فعالیت گلوتاتیونپراکسیداز میشود (۱). بدین ترتیب شاید با شناخت بیشتر مکانسیم سیستئامین و بررسی اثر کوآنزیم Q10 و ویتامین C بر آن بتوان گامی مؤثر در جهت بکارگیری مکملها یا داروهای جدید در رفع اثرات مضر این ماده برداشت.

آنزیمهای آنتی اکسیدانی گلوتاتیونپراکسیداز و سوپراکسیددیسموتاز از آنزیمهای با فعالیت پراکسیدازی هستند که نقش مهمی در حذف پراکسیدهای تولید شده

و محافظت از سلول مقابل آسیبهای اکسیداتیو دارند. این آنزیمها عملِ کاتالیز پراکسیدها و تبدیل آنها به الکلهای بیضرر را بعهده دارند. به علاوه گونه‌های فعال اکسیژن تولید شده در میتوکندری را غیر فعال کرده و بدین ترتیب باعث کاهش هیدروپراکسیدهای لیپیدی و پراکسید هیدروژن و در نتیجه محافظت از غشا میشوند. گلوتاتیون میتواند ویتامینهای C و E اکسید شده را احیا کرده، موجب برگشت ترکیبات مذکور به ساختار اولیه آنتیاکسیدانی خود گردد (8). در مطالعه حاضر، اثر آنتیاکسیدانی کوآنزیم Q10 و ویتامین C بر روی اثرات پراکسیداسیون لیپیدی و اکسیداسیونی سیستئامین با بررسی و مقایسه سطح گلوتاتیونپراکسیداز و سوپراکسیددیسموتاز درخون رت صورت گرفته است.

مواد و روش کار

در این مطالعه تجربی مداخله گر از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات تحت شرایط استاندارد در قفس‌های سه تایی در دمای ۲۲C° ±۲ نگهداری شدند. کلیه ملاحظات اخلاقی و پروتکل‌های کار روی حیوانات آزمایشگاهی در این مطالعه مورد تائید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی مرکز تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی کرج بود. در ابتدا ۲۴سر موش صحرایی به طور کاملا تصادفی انتخاب شدند، سپس برای تعریف محدوده مقایسه‌ای از آنها نمونه خون گرفته شد و فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز و آنزیم سوپراکسیددیسموتاز تعیین گردید. در این مطالعه حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه شش تایی تقسیم شدند. گروه ۱، گروه کنترل در نظر گرفته شد و به موشها نرمال سالین به میزان یک میلیلیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ($1\ ml.Kg^{-1}$, SC) به صورت زیر جلدی تزریق شد. به موشهای گروه ۲، سیستئامین صد و ده میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی تزریق شد ($110\ ml.Kg^{-1}$, SC). گروه ۳، ویتامین C (Osvah Pharmaceutical Co., Iran) به میزان پنجاه میلیگرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن داخل صفاقی ($50\ ml.Kg^{-1}$, IP) و سیستئامین (Merck, Germany) صد و ده میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ($110\ ml.Kg^{-1}$, SC) به صورت زیر جلدی دریافت کردند.

در گروه ۴، کوآنزیمQ10 (Natur's Plus, America) پنجاه میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داخل صفاق ($50\ ml.Kg^{-1}$, IP) و سیستئامین یک صد و ده میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (110 mg/Kg, SC) به صورت زیر جلدی تزریق شد. تمام کارهای اعمال شده در دو نوبت در ساعتهای ۸ صبح و ۱۲ ظهر صورت گرفت. موش‌های صحرایی ۲۴ ساعت پس از تزریق سیستئامین تحت بیهوشی با اتر قرار گرفته و ۰/۵ میلیلیتر خون از بطن قلب بوسیله سرنگ اخذ و به لوله حاوی هپارین منتقل گردید.

اندازه‌گیری فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز (Crumlin, United Kingdom) و آنزیم سوپراکسیددیسموتاز (RANSOD, Randox Laboratories, Inc.) با استفاده از کیتهای جداگانه انجام شد. فعالیت سوپراکسیددیسموتاز توسط روش نیشیکیمی و همکاران (۱۶) تعیین گردید و توسط روش کاکار و همکاران اصلاح شد (11). هر واحد از فعالیت سوپراکسیددیسموتاز به صورت غلظت آنزیم مورد نیاز برای ممانعت از تولید رنگ در۱ دقیقه، تحت شرایط مطالعه تعیین گردید. فعالیت گلوتاتیونپراکسیداز با استفاده از روش روتراک و همکاران (27) و بر اساس واکنش زیر مورد سنجش قرار گرفت.

$$2\ H_2O + GSSG \rightarrow H_2O_2 + 2GSH$$

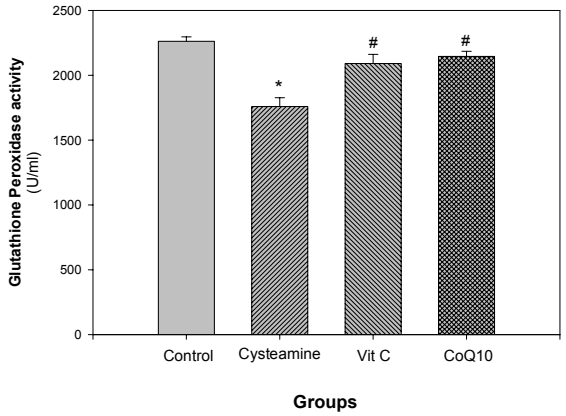
در ابتدا از آزمون آماری تک نمونه‌ای کلموگروف–اسمیرنف که یکی از آزمون‌های نیکویی برازش است، برای تعیین نرمال بودن توزیع پراکندگی داده‌ها استفاده شد. نتایج این آزمون نشان داد که توزیع داده‌ها از توزیع نرمال تبعیت نمیکند و بنابراین به منظور مقایسه میانگین فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز در گروه‌های مورد مطالعه از آزمون

کروسکال-والیس استفاده شد و به منظور مقایسه میانگین فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز در گروه‌های مورد مطـالعه، آزمون Welch مورد استفاده قرار گرفت. $P < 0.05$ سطح معنیدار در نظر گرفته شد و مقادیر بدست آمده کمّی، به صورت میانگین ± انحراف استاندارد (Mean ± SEM) گزارش شدند.

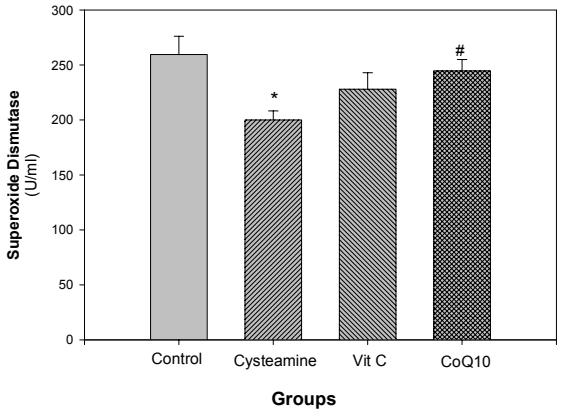
نتایج

داده‌های حاصل از این مطالعه حاکی از کاهش فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز در گروه سیستئامین در مقایسه با گروه کنترل بود ($P < 0.05$). افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز در گروه ویتامین C در مقایسه با گروه سیستئامین معنی دار ($P < 0.05$) بود. همچنین افزایش معنی دار ($P < 0.001$) در فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز در گروه کوانزیم Q10 در مقایسه با گروه سیستئامین مشاهده شد (نمودار شماره ۱).

فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز در گروه سیستئامین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری ($P < 0.05$) نشان داد. افزایش معنی داری ($P < 0.05$) در فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز در گروه کوانزیم Q10 در مقایسه با گروه سیستئامین مشاهده شد. این در حالی بود که افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز در گروه دریافت کننده ویتامین C به صورت معنی داری نبود (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱- مقایسه میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پروکسیداز در گروه‌های کنترل (Control)، سیستئامین (Cysteamine)، ویتامین C به همراه سیستئامین (Vit C) و کوآنزیم Q10 به همراه سیستئامین (CoQ10). نتایج به صورت mean ± SEM بیان شده است ($n = 6$). * نشانگر تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل. # نشانگر تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه سیستئامین.



نمودار شماره ۲- مقایسه میزان فعالیت آنزیم سوپراکسیددسموتاز در گروه‌های کنترل (Control)، سیستئامین (Cysteamine)، ویتامین C به همراه سیستئامین (Vit C) و کوآنزیم Q10 به همراه سیستئامین (CoQ10). نتایج به صورت mean ± SEM بیان شده است ($n = 6$). * نشانگر تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل. # نشانگر تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه سیستئامین.

بحث

همچنان که در نتایج حاصل از این مطالعه مشاهده می‌شود کاهش فعالیت گلوتاتیونپراکسیداز در گروه سیستئامین نسبت به گروه کنترل نشان از کاهش فعالیت آنزیم توسط سیستئامین است و نیز حکایت از ایجاد استرس اکسیداتیو دارد. افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز در گروه ویتامین C در مقایسه با گروه سیستئامین میتواند تأیید اثر آنتیاکسیدانی ویتامین C باشد. در گروه کوانزیم Q، افزایش در فعالیت آنزیمهای گلوتاتیونپراکسیداز و سوپراکسیددیسموتاز نسبت به گروه سیستئامین نشان از اثر آنتیاکسیدانی قوی کوآنزیم Q10 دارد. در مقایسه افزایش فعالیت آنزیمهای گلوتاتیونپراکسیداز و سوپراکسیددیسموتاز بین گروه‌های سوم و چهارم تفاوت معنیداری مشاهده نشد که میتواند نشاندهنده عدم تفاوت فعالیت آنتیاکسیدانی معنیدار بین ویتامین C و کوآنزیم Q10 در استرس ناشی از سیستئامین باشد. کاهش فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز در گروه سیستئامین نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید اما این تفاوت معنیدار نبود که شاید القای بیشتر این آنزیم در مقایسه با گلوتاتیونپراکسیداز در شرایط استرس اکسیداتیو باشد.

استرس اکسیداتیو به همراه ناتوانی میتوکندری در از بین بردن رادیکالهای آزاد و در نتیجه آپوپتوز ناشی از آن از جمله عواملی هستند که در بسیاری از بیماریهای عصبی نورودژنراتیو مثل پارکینسون، آلزایمر، آتاکسی فردریش و سرطانها نقش تعیین کنندهای در پیشبینی وضعیت بیمار و نتایج حاصل از درمان دارند (25). کوآنزیم Q10 یکی از ناقلهای انتقال الکترون در زنجیره تنفسی میباشد و میتواند با افزایش توان آنتیاکسیدانی و تولید آنزیمهای آنتی اکسیدانی نقش بسزایی در حفاظت از غشاهای زیستی مقابل رادیکالهای آزاد داشته باشد. پیش درمانی با کوآنزیمQ10 محلول در آب از آسیب عصبی نورودژنراتیو ناشی از رادیکالهای آزاد تولید شده متعاقب برخورد با پاراکوآتها پیشگیری کند (15). کمبود اولیه کوآنزیمQ10 در اثر جهش ژنی، روی انرژی سلولی و استرس اکسیداتیو و دفاع آنتیاکسیدانی در فیبروبلاستهای پوست کشت داده شده تاثیر دارد (24) و گزارش شده است که کمبود آن در انسان در انسفالومیلوپاتی، ناشنوایی، آتاکسی و سرطان ریه نقش دارد (25). مصرف مکملهای آن به عنوان آنتی اکسیدان در بهبود اثرات این بیماریها و همچنین در پارکینسون، آلزایمر، آتاکسی فردریچ و بیماری هانتینگتون و کاهش ریسک ابتلا به بیماری کرونر قلب موثر واقع شده است (30-5) و کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از رژیم غذایی ایجادکننده چاقی در کبد موش میشود (30).

ویتامینC میتواند احیا شده و گونه‌های فعال اکسیژن را غیر فعال کند البته ویتامینC تحت چرخه اکسیداسیون–احیا قرار گرفته و ممکن است که در نقش یک پرو اکسیدان موجب افزایش تشکیل رادیکال آزاد گردد (8). این ویتامین به عنوان عامل احیا کننده در بسیاری از واکنشهای هیدروکسیلاسیون ایفای نقش کرده و از ترکیبات پروتئینی، لیپیدی، کربوهیدراتی و اسیدهای نوکلئیک در برابر رادیکالهای آزاد محافظت مینماید (۱۶). سوپراکسیددیسموتاز یکی از مهمترین آنزیمهای آنتیاکسیدانی است که در دفاع مقابل استرس اکسیداتیو نقش دارد و میزان آن به عنوان شاخصی از وضعیت آنتیاکسیدانی بدن مطرح میباشد (۲۶). هنگامی که تولید گونه‌های فعال اکسیژن بیشتر از دفاع آنتیاکسیدانی باشد، پراکسیداسیون لیپیدهای غشا رخ میدهد و با اختلال در تمامیت سلول منجر به مرگ آن میشود. در ابتدا بدن سعی دارد با استفاده از آنزیمهای آنتیاکسیدانی داخلی تولید رادیکالهای آزاد را مهار کند ولی زمانی که تخلیه آنزیمی رخ دهد، آسیب سلولی ناشی از اکسیداسیون پیش میآید. پیشدرمانی با آسکوربیک اسید میتواند از پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از تشعشع پرتوهای گاما جلوگیری کرده و موجب افزایش فعالیت سوپراکسیددیسموتاز، گلوتاتیونپراکسیداز در پوست موشهای اشعه دیده شود (3). ملاتونین و ویتامینC موجب پیشگیری از استرس اکسیداتیو و زخم دوازدهه ناشی از سیستئامین در موش‌های صحرایی کلستاتیک و افزایش

فعالیت سوپراکسیددیسموتاز را باعث میگردد (۲۶).

در سال ۱۹۷۳ نشان داده شد که تجویز دوز بالای سیستئامین در موش‌های صحرایی باعث ایجاد زخم اولسراتیو در دوازوهه به دنبال افزایش ترشح اسید معده و افزایش سطح پلاسمایی و معدی گاسترین میگردد (31,28) از سوی دیگر این اثر را میتوان به تولید رادیکالهای آزاد، کاهش فعالیت دفاعی سوپراکسیددیسموتاز، استرس اکسیداتیو، تولید گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش توان آنتیاکسیدانی درون سلول نیز نسبت داد (11, 26, 18, 20). بر این اساس تغییرات پاتولوژیکی روده موش صحرایی‌ها مشابه تغییرات عملکردی و پاتولوژیکی زخمهای دوازدهه انسان است و این حیوانات آزمایشگاهی مدل مناسبی جهت بررسی اثرات سیستئامین در انسان میباشند. البته پژوهشهایی که روی سیستئامین صورت گرفته به دلیل اثرات وابسته به دوز آن نتایج متفاوتی را نشان میدهند، در مطالعه حاضر نشان داده شد که تزریق سیستئامین میتواند موجب کاهش معنیدار فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز در گروه سیستئامین نسبت به گروه کنترل شود و استرس اکسیداتیو ایجاد شده متعاقب تجویز دو دوز آن، نشان دهنده بالا بودن دوز سیستئامین بوده و کاهش فعالیت آنتیاکسیدانی آن و کاهش فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز نسبت به گروه کنترل شد (10). البته بر اساس نتایج مطالعه حاضر مصرف همزمان ویتامین C و به خصوص کوآنزیم Q10 به همراه سیستئامین میتوانند موجب افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز گردند و بدین ترتیب جلوی آسیب استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف زیاد سیستئامین را بگیرند. در مطالعهای نشان داده شده است که مصرف کوآنزیمQ10 و استیرن-کو-مالئیک اسید سوپراکسیددیسموتاز در آسیب تجربی کبد سگها میتواند باعث جلوگیری از تولید رادیکالهای آزاد و افزایش بقای حیوان شود (18). در آسیب تجربی ایسکمیک کبد موشهای صحرایی مصرف پنتوکسیفیلین به همراه کوآنزیم Q10 میتواند موجب افزایش میزان فعالیت سوپراکسیددیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیونپر اکسیداز و ردوکتاز گردد (20). هم چنین در پژوهشهای قبلی نشان داده شده است که مصرف کوآنزیم Q10 خارجی میتواند به طور کامل کاهش گلوتاتیون را جبران نماید (13). نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف کوآنزیم Q10 به همراه سیستئامین میتواند منجر به افزایش فعالیت سوپراکسیددیسموتاز و گلوتاتیونپراکسیداز و افزایش توان آنتیاکسیدانی گردد هرچند استفاده از ویتامینC نیز منجر به افزایش فعالیت سوپراکسیددیسموتاز در مقایسه با گروهی که صرفا سیستئامین دریافت کرده بودند شد، ولی این تغییر معنی دار نبود. با توجه به تفاوت ناچیز افزایش فعالیت سوپراکسیددیسموتاز بین گروه‌های دریافت کننده ویتامین C و کوآنزیم Q10 میتوان نتیجه گرفت که در اینجا تفاوتی از نظر فعالیت آنتیاکسیدانی بین مصرف این دو وجود ندارد.

بر اساس نتایج بدست آمده می‌توان این گونه نتیجه گیری کرد که سیستئامین با تغییر در مرحله ردوکس (اکسیداسیون و احیا وایجاد رادیکال‌های آزاد) موجب کاهش معنیدار فعالیت آنزیم گلوتاتیونپراکسیداز در گروه سیستئامین نسبت به گروه کنترل و ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود. هنگامی که ویتامین C و کوآنزیم Q10 به همراه سیستئامین مصرف شوند موجب جبران اثر اکسیدانی سیستئامین، افزایش دفاع آنتیاکسیدانی آنزیماتیک و احتمالا در پی آن محافظت سلول از آسیب ناشی از بنیانهای فعال اکسیژن میگردند.

References

1. Besouw M, Masereeuw R, van den Heuvel L (2013) Levtchenko E. Cysteamine: an old drug with new potential. Drug Discov Today.

2. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, Jr., Krause KH.(2012) Reactive oxygen species: from health to disease. Swiss Med Wkly. 142:13659.

3. Chandra Jagetia G, Rajanikant GK, Rao SK, Shrinath Baliga M. (2003) Alteration in the glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation by ascorbic acid in the skin of mice exposed to fractionated gamma radiation. Clin Chim Acta. 332(1-2):111-21.

4. Cherqui S.(2012) Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. Kidney Int. 81(2):127-9.

5. Cobanoglu U, Demir H, Cebi A, Sayir F, Alp HH, Akan Z, et al.(2011) Lipid peroxidation, DNA damage and coenzyme Q10 in lung cancer patients--markers for risk assessment? Asian Pac J Cancer Prev. 12(6):1399-403.

6. Crane FL. (2001) Biochemical functions of coenzyme Q10. J Am Coll Nutr. 20(6):591-8.

7. Dohil R, Cabrera BL, Gangoiti J, Rioux P. (2012)The Effect of Food on Cysteamine Bitartrate Absorption in Healthy Participants. Clinical Pharmacology in Drug Development. (4):170-4.

8. Flohé L.(2012) Glutathione Peroxidases. Selenoproteins and Mimics: Springer. 1-25.

9. Halliwell B.(2012) Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutr Rev. 70(5):257-65.

10. Jeitner TM, Lawrence DA.(2001) Mechanisms for the cytotoxicity of cysteamine. Toxicol Sci. 63(1):57-64.

11. Kakkar P, Das B, Viswanathan PN.(1984) A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase. Indian J Biochem Biophys. 21(2):130-2.

12. Lee BJ, Huang YC, Chen SJ, Lin PT.(2012) Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. Nutrition. 28(3):250-5.

13. Lee BJ, Lin YC, Huang YC, Ko YW, Hsia S, Lin PT. (2012) The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. ScientificWorldJournal. 792756.

14. Marubayashi S, Dohi K, Yamada K, Kawasaki T.(1984) Changes in the levels of endogenous coenzyme Q homologs, alpha-tocopherol, and glutathione in rat liver after hepatic ischemia and reperfusion, and the effect of pretreatment with coenzyme Q10. Biochim Biophys Acta. 24;797(1):1-9.

15. McCarthy S, Somayajulu M, Sikorska M, Borowy-Borowski H, Pandey S. (2004) Paraquat induces oxidative stress and neuronal cell death; neuroprotection by water-soluble Coenzyme Q10. Toxicol Appl Pharmacol. 15;201(1):21-31.

16. Minami M, Yoshikawa H. A (1979) simplified assay method of superoxide dismutase activity for clinical use. Clin Chim Acta. 15;92(3):337-42.

17. Niki E. (2012) Do antioxidants impair signaling by reactive oxygen species and lipid oxidation products? FEBS Lett. 2;586(21):3767-70.

18. Ogura Y, Takagi K, Kawarada Y, Mizumoto R.(1996) Pathophysiological effect of hepatic ischemia and reperfusion after hepatectomy in dogs with obstructive jaundice, focusing on the effect of coenzyme Q10 and styrene-co-maleic acid superoxide

dismutase. J Gastroenterol. 31(3):379-86.

19. Padh H. Vitamin C: newer insights into its biochemical functions. Nutr Rev. 1991 Mar;49(3):65-70.

20. Portakal O, Inal-Erden M.(1999) Effects of pentoxifylline and coenzyme Q10 in hepatic ischemia/reperfusion injury. Clin Biochem. 32(6):461-6.

21. Potgieter M, Pretorius E, Pepper MS.(2013) Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. Nutr Rev. 71(3):180-8.

22. Quinzii CM, Hirano M, DiMauro S. (2007) CoQ10 deficiency diseases in adults. Mitochondrion. 122-6.

23. Quinzii CM, Hirano M.(2011) Primary and secondary CoQ(10) deficiencies in humans. Biofactors. 37(5):361-5.

24. Quinzii CM, Lopez LC, Von-Moltke J, Naini A, Krishna S, Schuelke M, (2008) Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. FASEB J. 22(6):1874-85.

25. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB.(2010) Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? Free Radic Biol Med. 1;49(11):1603-16.

26. Rezvanjoo B, Rashidi S, Jouyban A, Beheshtiha SHS, Samini M.(2010) Effects of vitamin C and melatonin on cysteamine-induced duodenal ulcer in a cholestatic rat model: A controlled experimental study. Current therapeutic research, clinical and experimental. 71(5):322-30.

27. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG.(1973) Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. Science. 9;179(4073):588-90.

28. Selye H, Szabo S.(1973) Experimental model for production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rat. Nature. 17;244(5416):458-9.

29. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S,(2002) Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. Arch Neurol. 59(10):1541-50.

30. Sohet FM, Neyrinck AM, Pachikian BD, de Backer FC, Bindels LB, Niklowitz P,(2009) Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. Biochem Pharmacol.1;78(11):1391-400.

31. Szabo S, Deng X, Khomenko T, Chen L, Tolstanova G, Osapay K,(2007) New molecular mechanisms of duodenal ulceration. Ann N Y Acad Sci. 1113:238-55.

32. Vissers MC, Carr AC, Pullar JM, Bozonet SM.(2013) The bioavailability of vitamin C from kiwifruit. Adv Food Nutr Res. 68:125-47.

33. Warzecha Z, Ceranowicz D, Dembinski A, Ceranowicz P, Cieszkowski J, Kuwahara A, (2012). Ghrelin accelerates the healing of cysteamine-induced duodenal ulcers in rats. Med Sci Monit. 18(5)181-7.