



اثرات محافظتی هسپریدین و مالویدین بر سمیت کبدی ناشی از سیس پلاتین در موش‌های صحرایی

کاوه امین‌الاسلام^۱، مهدی خاکساری^۲، حسین خواستار^{۳*}

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۲- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۳- مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۰۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۲۰

چکیده

مقدمه: سیس پلاتین یک داروی شیمی درمانی بسیار کارآمد در درمان سرطان‌های مختلف می‌باشد ولی عوارض جانبی متعددی مانند سمیت کبدی، سمیت کلیوی و نوروپاتی موجب کاهش دوز مصرفی این دارو می‌گردد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات محافظتی هسپریدین و مالویدین بر آسیب کبدی ایجاد شده به دنبال تزریق سیس پلاتین در موش صحرایی انجام شده است.

مواد و روش‌ها: ۳۲ موش صحرایی به صورت تصادفی به ۴ گروه مساوی شدند: ۱- گروه کنترل: در این گروه سالیین به میزان ۰/۵ سی سی داخل صفاقی تزریق شد. ۲- گروه سیس پلاتین: در این گروه سیس پلاتین با دوز ۶ mg/Kg به صورت تک دوز به صورت داخل صفاقی تزریق شد. ۳- گروه مالویدین: در این گروه مالویدین به مدت ۲۱ روز (۱۰۰ mg/kg, P.O.) به حیوانات داده شد و سپس در روز بعد، ۶ mg/Kg سیس پلاتین به صورت تک دوز داخل صفاقی تزریق شد. ۴- گروه هسپریدین: در این گروه هسپریدین ۶ روز (۵۰ mg/kg, P.O.) به حیوانات داده شد و سپس در روز بعد ۶ mg/Kg سیس پلاتین به صورت تک دوز به صورت داخل صفاقی تزریق شد. ۹۶ ساعت بعد از تزریق سیس پلاتین خون و بافت کبد جمع‌آوری گردید.

نتایج: در گروه سیس پلاتین، مقدار آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین ترانس آمیناز (ALT) و مالون دی آلدید (MDA) نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بالاتر بود. همچنین در این گروه مقدار گلوکوتانیون (GSH)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) به طور معنادار از گروه کنترل کمتر بود. در گروه مالویدین و گروه هسپریدین مقدار ALT، AST و MDA در مقایسه با گروه سیس پلاتین به طور معنی‌دار کاهش و مقدار GSH و CAT افزایش یافت. به علاوه، در گروه هسپریدین SOD به طور معناداری نسبت به گروه سیس پلاتین افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: تیمار با مالویدین و هسپریدین با بهبود عملکرد و کاهش استرس اکسیداتیو بافت کبد موجب کاهش عوارض ناشی از تزریق سیس پلاتین می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: سیس پلاتین، مالویدین، هسپریدین، آسیب کبدی، استرس اکسیداتیو.

*نویسنده مسئول: شاهرود، میدان هفت تیر، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۲۳-۳۲۳۹۵۰۵۴، نمابر: ۰۲۳۳۹۴۸۰۰۰، Email: h_khastar@yahoo.com

ارجاع: امین‌الاسلام کاوه، خاکساری مهدی، خواستار حسین. اثرات محافظتی هسپریدین و مالویدین بر سمیت کبدی ناشی از سیس پلاتین در موش‌های صحرایی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۵؛ ۲۱(۱): ۹-۳.



مقدمه

سیس پلاتین یک داروی شیمی درمانی تزریقی است که برای درمان تعدادی از سرطان‌ها از جمله سرطان بیضه، سرطان تخمدان، سرطان دهانه رحم، سرطان پستان، سرطان مثانه، سرطان‌های سر و گردن، سرطان مری، سرطان ریه، مزوتلیوما، تومورهای مغزی و نوروبلاستوما استفاده می‌شود (۳-۱). بعد از پذیرفته شدن سیس پلاتین توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در سال ۱۹۷۸، این دارو یکی از پراستفاده‌ترین داروهای ضد تومور گردید، به طوری که در درمان حدود ۴۰ تا ۸۰ درصد موارد تومورهای توپر (Solid Tumor) از سیس پلاتین استفاده می‌شود. در تومورهای بیضه، میزان درمان توسط سیس پلاتین بیش از ۹۰ درصد گزارش شده است. سیس پلاتین با بازهای پورین در DNA سلول‌های توموری واکنش می‌دهد و با آلکیل کردن DNA مانند سایر عوامل آلکیل کننده یک گروه آلکیل (CnH_{2n+1}) را به مولکول DNA پیوند می‌دهد و با این روش مانع همانندسازی DNA می‌شود (۴). در مطالعات مختلف آسیب بافتی و عملکردی در موش‌های تحت درمان با سیس پلاتین گزارش شده است. همچنین نتایج تحقیقات حیوانی نشان می‌دهد که شاخص‌های آنتی اکسیدانی از قبیل کاتالاز، گلوکاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز در بافت‌های کبدی تحت درمان با سیس پلاتین کاهش معناداری داشته (۵ و ۶) که نشانگر استرس اکسیداتیو می‌باشد. در مطالعات مختلف از آنتی اکسیدان‌ها جهت کاهش آسیب بافت کلیه در استرس‌های اکسیداتیو استفاده شده و اثرات محافظتی آنها ثابت شده است (۴، ۶ و ۷).

هسپریدین برای اولین بار از پوست مرکبات توسط لبرتون شیمی دان فرانسوی استخراج شد. هسپریدین به علت فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف بیوفلاونوئید نامیده می‌شود. هسپریدین یکی از مهم‌ترین فلاونوئیدها با وزن مولکولی کم (۵۷/۶۱۰ دالتون)، با فرمول مولکولی $C_{28}H_{34}O_{15}$ متعلق به دسته‌ی فلاونون‌هاست. هسپریدین یکی از فراوان‌ترین انواع فلاونوئید موجود در لیمو و پرتقال است. پوست و بخش‌های غشایی این میوه‌ها بالاترین غلظت هسپریدین را دارد اگر آب‌گیری به صورت دستی انجام شود آبمیوه‌ی حاصل فاقد هسپریدین می‌باشد در حالی که در آب میوه‌های تجاری به علت مخلوط شدن پوست و آبمیوه، سرشار از هسپریدین هستند (۸ و ۹). طی سال‌های اخیر، اثرات بیولوژیک و فارماکولوژیک هسپریدین مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است. ویژگی مهم هسپریدین خاصیت آنتی اکسیدانی آن است که سبب کاهش استرس اکسیداتیو و ربایش رادیکال‌های آزاد می‌شود که در نهایت موجب بهبود فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی ذکر شده، می‌گردد (۸ و ۱۰). مالویدین یکی از رنگدانه‌های اولیه گیاهان است که عمدتاً در پوست میوه‌ها وجود دارد. ثابت شده است که بیش‌ترین محتوی آنتوسیانین‌های بلوبری، مالویدین‌هایی هستند که در موقعیت کربن شماره ۳ گلیکوزیده شده‌اند (۱۱). به مانند سایر آنتوسیانین‌ها مالویدین نیز اثرات بیولوژیکی فراوان دارند. به طور مثال مالویدین اثرات

آنتی اکسیدانی، ضد فشار خون، ضد التهابی، ضد چاقی، ضد استئوآرتریت و ضد پرولیفراتیو دارد (۱۲ و ۱۳).

با توجه به مطالعات فوق، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر مالویدین و هسپریدین بر روی آسیب کبدی ناشی از مصرف سیس پلاتین انجام شد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق بر روی ۳۲ موش صحرایی به وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انجام گرفت. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای ۲۲ درجه سانتیگراد با دسترسی آزاد به آب و غذا، در حیوان خانه‌ی مرکز علوم پایه نگهداری شده‌اند. مسائل اخلاقی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی مانند بیهوشی در هنگام جراحی بر اساس استانداردهای کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شاهرود رعایت گردید تا حتی الامکان موجب درد و رنج حیوان نگردد.

موش‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم‌بندی شدند. گروه کنترل ($n=8$): در این گروه سالیان به میزان ۰/۵ سی‌سی داخل صفاقی تزریق شد.

گروه سیس پلاتین ($n=8$): در این گروه ۶ mg/Kg سیس پلاتین به‌صورت تک دوز به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد.

گروه مالویدین ($n=8$): در این گروه مالویدین ۲۱ روز (۱۰۰ mg/kg, P.O, 21 days) به حیوانات داده شد و سپس در روز بعد، ۶ mg/Kg سیس پلاتین به‌صورت تک دوز به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد.

گروه هسپریدین ($n=8$): در این گروه هسپریدین ۶ روز (۵۰ mg/kg, P.O, 6 days) به حیوانات داده شد و سپس در روز بعد، ۶ mg/Kg سیس پلاتین به‌صورت تک دوز به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد.

۹۶ ساعت بعد از تزریق سیس پلاتین در تمامی گروه‌ها جهت جراحی همه را بیهوش کردیم. جهت بیهوش کردن رت‌ها از داروی کتامین با دوز ۷۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن که به‌صورت داخل صفاقی تزریق می‌گردد، استفاده شد. پس از بیهوش نمودن، رت‌ها بر روی میز جراحی مخصوص ثابت شدند و برشی بر روی قفسه سینه موش زده شد و خون‌گیری را با وارد کردن سرنگ به داخل قلب موش مستقیم انجام دادیم (شکل ۳-۱). برای دستیابی به کبد، پوست و عضلات شکم را برش داده و بافت کبد جهت بررسی‌های بافتی جمع‌آوری گردید (شکل ۳-۲).

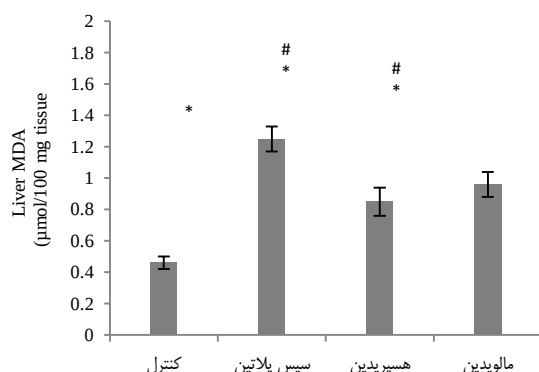
در نمونه خون ALT و AST که شاخص‌های مهم عملکرد کبد می‌باشند مورد سنجش قرار گرفتند.

در بافت کبد GSH، MDA، SOD و CAT به‌عنوان شاخص‌های مهم بررسی وضعیت اکسیداتیو مورد ارزیابی قرار گرفتند.

ALT و AST که فاکتورهای عملکردی کبد می‌باشند از طریق قرار دادن پلاسما گرفته شده در کیت مخصوص AST و کیت مخصوص ALT اندازه‌گیری شد (۱۴). برای سنجش میزان گلوکاتیون (GSH) بافت از روش

*: اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد. #: اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل + سیس پلاتین در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد.

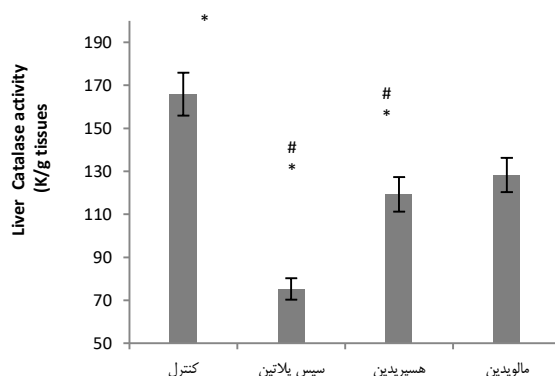
به دنبال تزریق سیس پلاتین میزان MDA بافت کبد نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت. تزریق 100 mg/kg مالویدین موجب کاهش معنادار میزان MDA نسبت به گروه سیس پلاتین گردید. همچنین تزریق 50 mg/kg هسپریدین موجب کاهش معنادار میزان MDA نسبت به گروه سیس پلاتین گردید (شکل ۲).



شکل ۲- سطح MDA در موش‌های مورد آزمایش به تفکیک گروه‌های مورد بررسی

*: اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد. #: اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل + سیس پلاتین در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد.

سیس پلاتین موجب کاهش میزان CAT بافت کبد نسبت به گروه کنترل گردید. تزریق 100 mg/kg مالویدین موجب افزایش معنادار میزان CAT نسبت به گروه سیس پلاتین گردید. همچنین تزریق 50 mg/kg هسپریدین نیز موجب افزایش معنادار میزان CAT نسبت به گروه سیس پلاتین گردید (شکل ۳).



شکل ۳- سطح CAT در موش‌های مورد آزمایش به تفکیک گروه‌های مورد بررسی

*: اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد. #: اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل + سیس پلاتین در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد.

Griffith استفاده شد (۴ و ۱۵). سطح مالون دی آلدئید (MDA) در بافت کلیه از طریق واکنش آن با اسید تیوباربیتریک طبق روش Esterbauer و Cheeseman ارزیابی شد (۱۶ و ۱۷) اندازه‌گیری CAT طبق روش Aebi انجام گردید (۱۸). فعالیت SOD با روش Paoletti اندازه‌گیری گردید (۱۹ و ۲۰).

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ SEM ارائه می‌شوند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، آزمون‌های توکی و ANOVA یک طرفه انجام شد. نتایج با $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

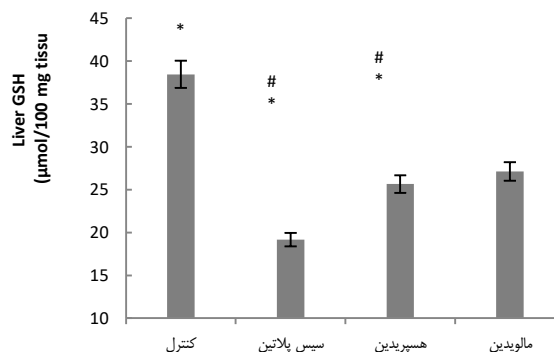
در موش‌های گروه سیس پلاتین، میزان ALT و AST که شاخص‌های عملکرد کبد می‌باشند، به نسبت گروه کنترل به طور معناداری افزایش یافته بود. درمان با 100 mg/kg مالویدین موجب کاهش معنادار میزان ALT و ALT پلاسما نسبت به گروه سیس پلاتین گردید. همچنین درمان با 50 mg/kg هسپریدین موجب کاهش معنادار میزان ALT و ALT پلاسما نسبت به گروه سیس پلاتین گردید (جدول ۱). تفاوت معنی‌داری بین گروه مالویدین و هسپریدین مشاهده نگردید.

جدول ۱- سطح AST و ALT به دست آمده به تفکیک گروه‌های مورد بررسی

گروه‌ها	AST	ALT
گروه کنترل	27/03 ± 2/33	25/26 ± 2/08
گروه سیس پلاتین	111/98 ± 8/25	4/18 ± 9/05
گروه سیس پلاتین + هسپریدین	77/09 ± 8/01	5/17 ± 7/21
گروه سیس پلاتین + مالویدین	82/58 ± 6/45	6/05 ± 6/15

* اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد. # اختلاف معنی‌دار را نسبت به سیس پلاتین در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد. AST: آسپارتات آمینوترانسفراز- ALT: آلانین ترانس آمیناز

در گروه سیس پلاتین میزان گلوکاتایون (GSH) بافت کبد نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری نشان داد. تزریق 100 mg/kg مالویدین موجب افزایش معنادار میزان GSH نسبت به گروه سیس پلاتین گردید. همچنین تزریق 50 mg/kg هسپریدین موجب افزایش معنادار میزان GSH نسبت به گروه سیس پلاتین گردید (شکل ۱).



شکل ۱- سطح GSH در موش‌های مورد آزمایش به تفکیک گروه‌های مورد بررسی

کاهش داده و سطح سوپرکسید دسموتاز و هم اکسیژناز را افزایش می‌دهد (۲۵). در مطالعه‌ای نشان داد که بلوبری و مالویدین مهارکننده‌های قوی STAT-3 (signal transducer and activator of transcription) هستند که از تکثیر جلوگیری کرده و باعث آپوپتوز سلول‌های سرطانی دهان در شرایط *in vitro* و *in vivo* می‌شوند. بلوبری و مالویدین فسفوریلاسیون STAT-3 را سرکوب و انتقال هسته‌ای دایمر فعال را مسدود می‌کنند و مانع از فعال‌سازی ژن‌های هدف STAT3 می‌شوند که نقش مهمی در تکثیر سلول و آپوپتوز دارند (۲۶).

نتایج مطالعه قبلی ما نشان داد که تجویز مالویدین باعث کاهش دفع BUN، Na و کراتینین پلاسما و افزایش سرعت جریان ادرار، دفع کراتینین در آسیب کلیوی القا شده توسط ایسکمی پرفیوژن مجدد گردید. علاوه بر این، مصرف مالویدین موجب بهبود CAT و SOD و MDA گردید. بنابراین مصرف مالویدین تا حدودی با مهار استرس اکسیداتیو در بافت کلیه، در برابر آسیب حاد کلیه اثر محافظتی دارد (۱۲).

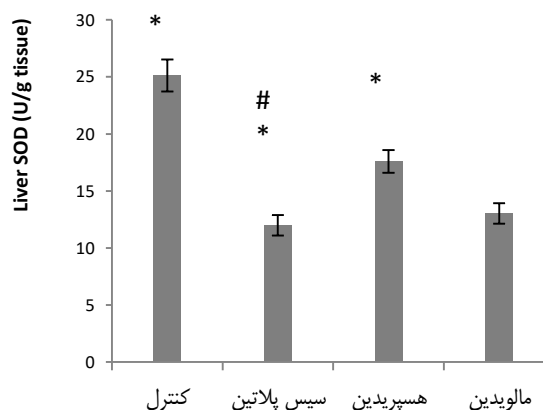
همچنین در گروه هسپریدین، AST و ALT نسبت به گروه کنترل در پلاسما کاهش یافتند GSH، CAT و SOD در این گروه افزایش و MDA کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل داشتند.

طی سال‌های اخیر، اثرات بیولوژیک و فارماکولوژیک هسپریدین مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است. ویژگی مهم هسپریدین خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن است که سبب کاهش استرس اکسیداتیو و ربایش رادیکال‌های آزاد می‌شود که در نهایت موجب بهبود فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ذکر شده، می‌گردد (۲۷).

در مطالعه‌ای که عبدالهی و همکاران در سال ۲۰۲۱ با هدف بررسی اثر هسپریدین بر حافظه، یادگیری و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در مدل موش صحرایی دارای نارسایی رحمی - جفتی انجام دادند، هسپریدین افزایش معنی‌دار در حافظه کاری و اجتنابی، سطح کاتالاز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام به همراه کاهش سطح اضطراب و مالون دی‌الدهید گردید (۲۸).

در پژوهشی در سال ۲۰۲۰ نشان داده شد که هسپریدین و عصاره هیدروالکلی پوست مرکبات با اثرات آنتی‌اکسیدانی موجب بهبود عوارض ناشی از دیابت می‌شود (۲۹). کارلا و همکاران در سال ۲۰۲۱ اثر هسپریدین در بیماری کولیت اولسراتیو را بررسی نمودند و به این نتیجه رسیدند که هسپریدین با خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی موجب اثرات درمانی در این بیماری می‌گردد (۳۰). در یک مطالعه متاآنالیز و متا رگرسیون که در سال ۲۰۲۲ انجام پذیرفت نشان داده شد که بین مصرف مکمل‌های هسپریدین و پاسخ‌های ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی در انسان ارتباط وجود دارد (۸). همچنین هسپریدین با بالانس سیستم ردوکس موجب کاهش آسیب اکسیداتیو به دنبال سمیت ناشی از آرسنیک می‌شود (۱۰).

سیس پلاتین موجب کاهش میزان SOD بافت کبد نسبت به گروه کنترل گردید. تزریق ۱۰۰ mg/kg مالویدین اثر معنی‌دار بر روی میزان SOD نداشت اما تزریق ۵۰ mg/kg هسپریدین موجب افزایش معنادار میزان SOD نسبت به گروه سیس پلاتین گردید (شکل ۲).



شکل ۴- سطح SOD در موش‌های مورد آزمایش به تفکیک گروه‌های مورد بررسی
*: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد. #: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل + سیس پلاتین در سطح $P < 0.05$ نشان می‌دهد.

بحث

سیس پلاتین به‌عنوان یک داروی شیمی درمانی مؤثر و قدرتمند در درمان تومورهای بدخیم می‌باشد. با این حال مصرف آن می‌تواند به چندین عارضه جانبی منجر شود که این عوارض شامل صدمات کلیوی و کبدی در انسان و حیوان است (۲۱).

در مطالعه حاضر دیده شد که شاخص‌های عملکرد کبد، مانند AST و ALT، در گروه سیس پلاتین افزایش یافت که نشان‌دهنده آسیب عملکرد کبدی می‌باشد (۲۲). همچنین به دنبال تزریق سیس پلاتین، آسیب اکسیداتیو در بافت کبد مشاهده گردید. میزان GSH، CAT و SOD کاهش و میزان MDA افزایش یافت. مطالعات زیادی همسو با مطالعه ما این آسیب‌های عملکردی و بافتی را نشان داده‌اند (۲۳ و ۲۴).

به دنبال مصرف مالویدین، میزان ALT و AST پلاسما نسبت به گروه سیس پلاتین کاهش یافت که نشان می‌دهد عملکرد کبد تا حدی بهبود یافته است (شکل ۱). همچنین افزایش میزان GSH و SOD و کاهش میزان MDA مبین کاهش استرس اکسیداتیو در بافت کبد می‌باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ انجام شد نشان داده شد که مالویدین با اثرات آنتی‌اکسیدانی موجب کاهش زخم معده و زخم دئودنوم گردید (۱۳). هانگ و همکاران اثر آنتی‌اکسیدانی مالویدین موجود در بلوبری بر روی سلول‌های اندوتلیال وریدهای نافی انسان (HUVECs) را بررسی و مشاهده نمودند که آنتوسیانین‌ها سطح متابولیت‌های فعال اکسیژن و گزانتین اکسیداز -۱ را

8. Buzdağlı Y, Eyipinar CD, Kacı FN, Tekin A. Effects of hesperidin on anti-inflammatory and antioxidant response in healthy people: a meta-analysis and meta-regression. *International Journal of Environmental Health Research* 2022;1-16. doi: 10.1080/09603123.2022.2093841
9. Wdowiak K, Walkowiak J, Pietrzak R, Bazan-Woźniak A, Cielecka-Piontek J. Bioavailability of hesperidin and its aglycone hesperetin-compounds found in citrus fruits as a parameter conditioning the pro-health potential (neuroprotective and antidiabetic activity)-mini-review. *Nutrients* 2022;14:2647. doi: 10.3390/nu14132647
10. Arian B, Ozfidan-Konakci C, Yildiztugay E, Zengin G, Alp FN, Elbasan F. Exogenous hesperidin and chlorogenic acid alleviate oxidative damage induced by arsenic toxicity in Zea mays through regulating the water status, antioxidant capacity, redox balance and fatty acid composition. *Environmental Pollution* 2022;292:118389. doi: 10.1016/j.envpol.2021.118389
11. Yang Xu, Huihui Ke, Yuting Li, Lianghua Xie, Hongming Su, Jiahong Xie, et al. Malvidin-3-O-Glucoside from blueberry ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by regulating transcription factor EB-mediated lysosomal function and activating the Nrf2/ARE signaling pathway. *J Agric Food Chem* 2021;69:4663-73. doi: 10.1021/acs.jafc.0c06695
12. Emadi S, Sadeghi I, Khastar H. Malvidin prevents kidney from renal ischemia-induced oxidative damage in rats. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020;13:273-81.
13. Fagundes FL, Pereira QC, Zarricueta ML, Dos Santos RdC. Malvidin protects against and repairs peptic ulcers in mice by alleviating oxidative stress and inflammation. *Nutrients* 2021;13:3312. doi: 10.3390/nu13103312
14. Khastar H. Protective effects of vitamin E against liver damage caused by renal ischemia reperfusion. *Renal Failure* 2015;37:494-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1006084
15. Griffith OW. Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine. *Analytical Biochemistry* 1980;106:207-12. doi: 10.1016/0003-2697(80)90139-6
16. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990;186:407-21. doi: 10.1016/0076-6879(90)86134-H
17. Khaksari M, Biabani E, Chashmi NA, Sani MJ, Khastar H. Protective Effects of Sulfur Dioxide on Acute Renal Failure in Male Rats. *Knowledge & Health In Basic Medical Sciences* 2022;17: doi: 10.22100/jkh.v17i1.2721
18. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6. doi: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3
19. Paoletti F, Mocali A. Determination of superoxide dismutase activity by purely chemical system based on NAD (P) H oOxidation. *Methods Enzymol* 1990;186:209-20. doi: 10.1016/0076-6879(90)86110-H
20. Kadkhodae M, Khastar H, Seifi B, Najafi A, Delavari F. Renal oxidative injury after leukocyte transfer from ischemia-reperfusion-induced kidney damage in Balb/c mice. *Acta Physiologica Hungarica* 2013;100:99-106. doi: 10.1556/APhysiol.100.2013.1.10
21. Aggarwal A, Dinda AK, Mukhopadhyay CK. Effect of cisplatin on renal iron homeostasis components: implication in nephropathy. *ACS Omega* 2022;7:27804-17. doi: 10.1021/acsomega.1c06716
22. Khastar H, Kadkhodae M, Sadeghipour HR, Seifi B, Hadjati J, Delavari Fatemeh, et al. Leukocyte involvement in renal reperfusion-induced liver damage. *Renal Failure* 2011;33:79-83. doi: 10.3109/0886022X.2010.541585
23. Kaymak E, Unsal M, Tuğrul Akin A, Ozturk E. Protective effect of melatonin on cisplatin-induced liver injury in rats. *Cukurova Medical Journal* 2022;47:250-8. doi: 10.17826/cumj.1029473
24. Umar Ijaza M, Ashraf A, Ahmed A, Ismail H, Muzzamil S, Samad A, et al. Remedial effects of casticin as an antioxidant on cisplatin induced oxidative damage in rat liver. *Journal of King Saud University-Science* 2020;32:1100-5. doi: 10.1016/j.jksus.2019.10.009

یافته‌های ما نشان می‌دهد که مالویدین و هسپریدین موجب کاهش آسیب عملکردی و بافتی کبد به دنبال تزریق سیس پلاتین می‌گردد که این بهبود تا حدی ناشی از اثرات آنتی اکسیدانی این دو ماده می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله ما از دانشگاه علوم پزشکی شاهرود برای حمایت از پژوهش خود و معاون پژوهشی برای اعطای گرنت تحقیقاتی به شماره ۱۳۵۵ قدردانی می‌کنیم.

ملاحظات اخلاقی

نویسندگان اعلام می‌دارند که نتایج حاصل از تحقیق حاضر در هیچ مجله‌ی دیگری منتشر نشده است و کلیه ملاحظات اخلاقی مرتبط به تحقیق و نگارش رعایت شده است.

تعارض منافع

بنا به اظهار نویسندگان، در این مقاله هیچگونه تعارض منافی وجود ندارد.

حمایت مالی

حمایت مالی ندارد.

کد اخلاق

IR.SHMU.REC.1401.045

References

1. Radu V, Adina N, Andreea V, Sebastian P, Snejeana T, Andrada D, et al. Pathological complete response following cisplatin or carboplatin-based neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2022;23:1-10. doi: 10.3892/etm.2021.11014
2. Zhang C, Guan Y, Zou J, Yang X, Bayliss G, Zhuang S. Histone methyltransferase MLL1 drives renal tubular cell apoptosis by p53-dependent repression of E-cadherin during cisplatin-induced acute kidney injury. *Cell Death & Disease* 2022;13:1-14. doi: 10.1038/s41419-022-05104-0
3. Jafarzadeh E, Montazeri V, Aliebrahimi S, Sezavar AH, Ghahremani MH, Ostad SN. Combined regimens of cisplatin and metformin in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Life Sciences* 2022;120680. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120680
4. Mogharabian N, Khaksari M, Eslami T, Ahmadian CN, Khastar H. Evaluation of protective effects of usnic acid in cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Knowledge & Health* 2020;15:10-15. doi: 10.22100/jkh.v15i2.2421
5. Mogharabian N, Khaksari M, Beladi Nejad SM, Garmabi B, Asadpour A, Khastar H. Nephrotoxicity And hepatotoxicity induced by cisplatin improved by palmatine in male rats. *Journal of Knowledge & Health In Basic Medical Sciences* 2021;16:11-9. doi: 10.22100/jkh.v16i2.2639
6. Garmabi B, Jafarizani M, Khastar H. Improvement of renal oxidative stress and function in lead acetate-induced renal toxicity in rats followed by ascorbic acid consumption.
7. Khaksari M, Esmaili S, Abedloo R, Khastar H. Palmatine ameliorates nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by gentamicin in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2021;127:273-8. doi: 10.1080/13813455.2019.1633354

25. Huang W, Zhu Y, Li C, Sui Z, Min W. Effect of blueberry anthocyanins malvidin and glycosides on the antioxidant properties in endothelial cells. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1591803. doi: 10.1155/2016/1591803
26. Basit Baba A, Nivetha R, Chattopadhyay I, Nagini S. Blueberry and malvidin inhibit cell cycle progression and induce mitochondrial-mediated apoptosis by abrogating the JAK/STAT-3 signalling pathway. *Food and Chemical Toxicology* 2017;109:534-43. doi: 10.1016/j.fct.2017.09.054
27. Shagirtha K, Bashir N, MiltonPrabu S. Neuroprotective efficacy of hesperetin against cadmium induced oxidative stress in the brain of rats. *Toxicology and Industrial Health* 2017;33:454-68. doi: 10.1177/0748233716665301
28. Abdollahi H, Edalatmanesh M, Hosseini SE, Forouzanfar M. The influence of Hesperidin on memory, learning and oxidative stress parameters in rat model of uteroplacental insufficiency. *Feyz Med Sci J* 2021;25:704-13
29. Alaa MA, Abdel Gabbar M, Abdel-Twab SM, Fahmy EM, Ebaid H, Alhazza IM, et al. Antidiabetic potency, antioxidant effects, and mode of actions of Citrus reticulata fruit peel hydroethanolic extract, hesperidin, and quercetin in nicotinamide/streptozotocin-induced Wistar diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:1730492. doi: 10.1155/2020/1730492
30. Guazelli CFS, Fattori V, Ferraz CR, Borghi SM, Casagrande R, Baracat MM, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of hesperidin methyl chalcone in experimental ulcerative colitis. *Chem Biol Interact* 2021;333:109315. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109315



Effects of Hesperidin and Malvidin on Cisplatin-Induced Hepatotoxicity in Rats

Kaveh Aminoleslam Zadeh (M.D.)¹, Mehdi Khaksari (Ph.D.)², Hossein Khastar (Ph.D.)^{3*}

1- Student Research Committee, School of Medicine, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran.

2- School of Medicine, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran.

3- Sexual Health and Fertility Research Center, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran.

Received: 30 September 2022, Accepted: 10 January 2023

Abstract:

Introduction: Cisplatin is a very effective chemotherapy drug in the treatment of various cancers, but several side effects such as drug toxicity, kidney toxicity and neuropathy cause a decrease in the dosage of this drug. Present study was conducted with the aim of investigating the protective effects of hesperidin and malvidin on liver damage caused by cisplatin injection in rats.

Methods: Rats (n=32) were randomly assigned to four equal groups: 1- Control group: injected saline (0.5 ml, ip), 2- Cisplatin group (6 mg/kg, i.p, single dose) 3-Malvidin group (100 mg/kg, P.O, 21 days) + Cisplatin in next day (6 mg/kg, i.p, single dose) and 4- Hesperidin group (50 mg/kg, P.O) + Cisplatin in next day (6 mg/kg, i.p, single dose). After 96 hours from cisplatin injection, all rats were anesthetized and blood samples and liver tissue was collected.

Results: In the cisplatin group, the values of AST, ALT, and MDA were significantly higher and GSH, CAT and SOD was significantly lower than the control group. In the malvidin and hesperidin groups, the levels of AST, ALT and MDA significantly decreased and GSH and CAT increased significantly in contrast to cisplatin group. in addition, in hesperidin group, SOD increased in contrast to cisplatin group.

Conclusion: Treatment with malvidin and hesperidin reduces the side effects caused by cisplatin injection by improving liver function and reducing oxidative stress.

Keywords: Cisplatin, Malvidin, Hesperidin, Liver damage, Oxidative stress.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: H. Khastar, Email: h_khastar@yahoo.com

Citation: Aminoleslam Zadeh K, Khaksari M, Khastar H. Effects of hesperidin and malvidin on cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2026;21(1):3-9.

