

اثرات آنژی پارس بر بیان برخی کموکین های گروه CXC مؤثر در موش صحرایی دیابتیک شده با استرپتوزوتوسین

فرنگیس فاتحی^۱، غلامحسین حسن شاهی^۲، محمد محسن تقوی^{۳*}، سید ابراهیم حسینی^۴، جواد حسینی^۵، زهرا جمالی^۵

^۱ گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات فارس، شیراز، ایران، ^۲ گروه ایمونولوژی و مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران، ^۳ گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران، ^۴ گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، مرودشت، ایران، ^۵ گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۹/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: دیابت ملیتوس با ایجاد استرس اکسیداتیو تخریب بافتی را به دنبال دارد. هدف این مطالعه بررسی اثرات آنژی پارس بر بیان برخی کموکین های گروه CXC مؤثر در موش صحرایی دیابتیک شده با استرپتوزوتوسین بود.

روش بررسی: این مطالعه تجربی بر روی ۴۸ سر موش صحرایی نر انجام شد. القای دیابت با استرپتوزوتوسین با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم حیوانات انجام گرفت. مدت زمان ۵۶ روز بعد از القای دیابت، موش ها به طور تصادفی به ۴ گروه مساوی شامل؛ کنترل، دیابتیک بدون درمان، دیابتیک درمان شده با انسولین و دیابتیک درمان شده با آنژی پارس - انسولین تقسیم شدند. حیوانات به مدت ۱۴ روز به ترتیب تحت تزریق؛ نرمال سالین، نرمال سالین، انسولین و انسولین - آنژی پارس قرار گرفتند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تزریق از حیوانات خون گیری شد و میزان بیان کموتین های گروه CXC با روش وسترن بلاتینگ اندازه گیری شد. داده ها با آزمون آماری تی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: میزان CXCL10 در گروه های درمانی کاهش داشت و در گروه درمانی دریافت کننده آنژی پارس توأم با انسولین کاهش معنی دار بود ($p < 0.05$). مقایسه کلی غلظت CXCL12 نشان داد که غلظت این کموکین در گروه های مختلف نسبت به گروه کنترل تغییر چندانی نداشت ($p > 0.05$). مطالعه سطح سرمی CXCL1 نشان داد که در گروه دریافت کننده انسولین توأم با آنژی پارس میزان غلظت این کموکین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشت ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: آنژی پارس با داشتن دو گروه عمده ترکیبات فنلی شامل ۷- هیدروکسی کومارین و فلاونوئیدها دارای خاصیت آنتی اکسیداتیو بوده و افزایش کموکین ها را در اثر التهاب کنترل می کند و با ایجاد توازن بین کموکین ها می تواند در رگ سازی مؤثر باشد.

واژه های کلیدی: دیابت، آنژی پارس، کموکین

* نویسنده مسئول: دکتر محمد حسن تقوی، رفسنجان، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی
Email: taghavi164@yahoo.com

مقدمه

در هر سال ۴ میلیون فرد مبتلا به دیابت در دنیا دچار زخم پا می‌شوند و هر ۳۰ ثانیه یک نفر در جهان پای خود را به علت دیابت از دست می‌دهند. بیش از ۷۰ درصد قطع پا در دنیا در افراد دیابتی دیده می‌شود. مهم‌ترین فاکتور مستعد کننده ابتلا به عفونت در بیماران دیابتی زخم پا است که اغلب مرتبط با نوروپاتی محیطی و بیماری‌های عروق محیطی و اختلالات ایمنی است (۵). بهبود طبیعی زخم نتیجه فعل و انفعال پیچیده بین انواع مختلف سلول در ناحیه زخم و توانایی آنها برای تولید یک سری فاکتور رشد و پاسخ به آنهاست. این فاکتورها، رشد، مهاجرت و تکثیر سلولی، تولید ماتریکس خارج سلولی و فعالیت آنزیمی را تنظیم می‌کنند، بنابراین اعتقاد بر این است که روند بهبود را تا اندازه زیادی فاکتورهای رشدی که عملکرد موضعی دارند، تنظیم می‌کنند (۶). در اکثر کشورها، سالانه هزینه‌های گزافی صرف درمان دیابت می‌شود. استفاده از داروهای گیاهی با توجه به قدمت طب گیاهی در ایران، کم هزینه بودن تهیه آن نسبت به داروهای شیمیایی و همچنین عوارض بسیار کم ناشی از مصرف آنها در برابر داروهای شیمیایی رو به افزایش است (۷).

آنژی پارس یک داروی گیاهی است. این دارو به تازگی به وسیله دانشمندان ایرانی معرفی شده است و دارای اثراتی از قبیل پیشگیری از پیری پوست و اثرات ضد التهابی بوده و گفته شده با خاصیت رگ‌سازی که دارد، در درمان زخم‌ها به خصوص زخم پای ناشی از دیابت مؤثر است. آنژی پارس

دیابت ملیتوس یک بیماری شایع در جهان است که فراوانی آن رو به افزایش است. طبق آخرین آمار در سال ۲۰۱۰، ۲۰۰ میلیون دیابتی در جهان وجود دارد که با روند رو به رشدی که دارد تا سال ۲۰۲۵ به ۳۰۰ میلیون نفر خواهد رسید. نوع ۲ شایع‌ترین نوع دیابت است که در اثر کاهش حساسیت بافت‌ها نسبت به انسولین ایجاد می‌شود. مطالعات نشان داده است که عواملی چون پارامترهای محیطی و ژنتیکی در این نوع دیابت مؤثرند (۱). از سویی نیز دیابت یک بیماری وابسته ایمنی است که الگوی بیان سیتوکاین‌ها را تغییر می‌دهد. برای مثال در نوع ۲ دیابت مونوسیت‌های خون سیتوکاین‌های التهابی را افزایش می‌دهند (۲). کموکین‌ها دسته‌ای از سیتوکاین‌ها می‌باشند و مولکول‌های کوچک پروتئینی هستند که بر روی گروه زیادی از سلول‌های ایمنی دارای گیرنده بوده و نیز دارای اثرات مختلفی روی این دسته سلول‌ها و سیستم ایمنی و عملکرد آنها می‌باشند. کموکین‌ها دارای اعمال گسترده‌ای از جمله بسیج سلول‌های ایمنی، فعال‌سازی آنها، رگ‌سازی، خون‌سازی، رشد جنین، متاستاز و دیگر اعمال شناخته شده می‌باشند و به چهار دسته مختلف شامل: CXC, CX3C, CC, CXC می‌شوند. از جمله CXC کموکاین‌ها CXC1, CXC10 و CXC12 هستند که خصوصیت مهم آنها بسیج و ارتشاح نوتروفیل‌ها و سلول‌های پلی مرف نوکلئرها به محل التهاب و هم چنین اعمال رگ‌سازی می‌باشند (۳ و ۴).

اثرات کومارین طبیعی بوده و باعث مهار آسیب DNA سلولی می‌شود (۱۳).

سایتوکاين‌ها یکی از عوامل مؤثر در تنظیم فرایند رگ‌زایی هستند و کموکاین‌ها گروه بزرگی از سایتوکاين‌ها می‌باشند، از جمله اعمالی که کموکاین‌ها در آن نقش عمده‌ای دارند، آنژیوژنز و آنژیواستازیس است (۱۴). آنژی پاراس با خاصیت رگ‌سازی در درمان زخم‌های پای دیابتی مؤثر می‌باشد. با توجه به خاصیت رگ‌سازی دارو و از طرفی شناخته شدن کموکاین‌ها به عنوان واسطه‌های بیوشیمیایی رگ‌زایی که نقش مهمی در فرآیند ترمیم زخم به عهده دارند، هدف این مطالعه بررسی اثرات آنژی پاراس بر بیان برخی کموکاین‌های گروه CXC مؤثر در موش صحرایی دیابتیک شده با استرپتوزوتوسین بود.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۸ هفته و وزن حدود ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد که در قفس‌های ۴ تایی قرار گرفته بودند، حیوانات، غذا و آب را با شرایط استاندارد دریافت می‌کردند. دمای محیط حیوان خانه و آزمایشگاه در حدود 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت محیط 55 ± 5 درصد بود. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار داشتند. دیابت با تزریق زیر جلدی استرپتوزوتوسین (STZ) ساخت شرکت سیگمای آمریکا به صورت زیر جلدی به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ناحیه بین دو گوش ایجاد شد، برای جلوگیری

حاوی دو گروه عمده ترکیبات فنلی شامل ۷- هیدروکسی کومارین و فلاونوئیدها می‌باشد. آنژی پاراس با داشتن این ترکیبات دارای خاصیت آنتی‌اکسیداتیو بوده و در درمان دیابتی‌ها مورد توجه قرار گرفته است (۸). درایران تحقیقات زیادی روی این دارو در بیماران دیابتی انجام گرفته است. در این پژوهش‌ها نشان داده شد که از هفته دوم روند بهبود قابل ملاحظه‌ای در بیماران دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود و مشخص شده که این دارو عوارض جانبی جدی ندارد (۹). تست‌های خونی، بیوشیمیایی و مطالعات مورفولوژی و بافت‌شناسی نشان داده شده است که هیچ‌گونه اثرات سمی در این دارو دیده نمی‌شود (۱۰). نشان داده شده است که مناسب‌ترین دوز برای بیماران دیابتی ۱۰ سی‌سی در روز می‌باشد که به طور چشمگیری باعث بهبود در بیماران می‌شود. دوزهای پایین‌تر هیچ‌گونه عوارضی نداشته و دوزهای بالاتر فقط التهاب ورید در محل زخم را در پی دارد (۱۱).

در مورد ارتباط بین پارامترهای هماتولوژیک و داروی آنژی پاراس مشخص شد که پس از درمان با آنژی پاراس سطح تری‌گلیسرید خون کاهش می‌یابد و همچنین سطح هموسیستئین نیز کاهش معنی‌داری پیدا می‌کند (۱۲). یکی از اثرات آنژی پاراس روی پارامترها کاهش سطح دئوکسی گوانوزین است که پس از سه ماه مصرف آنژی پاراس در بیماران مشاهده شد. دئوکسی گوانوزین یک پارامتر مربوط به آسیب DNA و استرس اکسیداتیو است که مربوط به

از ایجاد شوک هیپوگلیسمی به مدت سه روز از محلول آب قند با درجات کاهش یابنده استفاده شد. جهت محرز شدن القای دیابت علاوه بر توجه به علائمی از دیابت مانند پر خوری، پرنوشی، پرادراری و کاهش وزن، بعد از ۵ روز قند خون حیوانات با دستگاه گلوکومتر و با استفاده از ورید دمی اندازه‌گیری شد و فقط حیواناتی که قند خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشتند، در مطالعه وارد شدند. کلیه موش‌ها به مدت ۸ هفته نگهداری شدند تا دیابت آنها مزمّن شود.

حیوانات بعد از دیابتی شدن به شکل تصادفی به ۴ گروه مساوی شامل؛ کنترل، دیابتیک بدون درمان، دیابتیک تحت درمان با انسولین و دیابتیک تحت درمان با آنژی پارس - انسولین تقسیم شدند. هشت هفته بعد از القای دیابت، سرم فیزیولوژی یا داروها در یک ساعت مشخص در اتاق معاینه مجاور حیوان خانه به مدت ۱۴ روز تزریق شدند. با هماهنگی صورت گرفته با مسئولین شرکت پارس رز (به عنوان تولید کننده تجاری دارو آنژی پارس)، این عصاره گیاهی تحویل گرفته شد. دارو به نسبت ۱ به ۱۰ با سرم فیزیولوژی رقیق شده و به میزان ۰/۰۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزی یک بار به مدت چهارده روز به شکل داخل صفاقی به حیوانات گروه‌های چهارم تزریق شد. در گروه سوم انسولین پروتامین با دوز ۴ واحد و همین دوز انسولین در گروه چهارم به همراه داروی آنژی پارس با دوز مربوطه به شکل توأم تزریق شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق از حیوانات خون‌گیری شد و سطح کموکاین‌های مورد نظر در خون آن‌ها با به کارگیری روش وسترن بلات

سنجیده شد. لازم به ذکر است که پروتکل این تحقیق به وسیله کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان به تصویب رسید.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری تی تست تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در همه گروه‌ها میزان بیان کموکاین‌های نوترکیب به عنوان ۱۰۰ درصد بیان در نظر گرفته شده و بیان هر کموکاین در بقیه گروه‌ها به عنوان نسبتی از بیان ۱۰۰ درصد در نظر گرفته شد.

مطالعه سطح سرمی CXCL1 نشان داد که در گروه درمان شده توأم انسولین و آنژی‌پارس میزان غلظت این کموکاین نسبت به گروه کنترل کاهش داشت. میانگین درصد غلظت در گروه کنترل دیابتیک 98 ± 2 ، در گروه درمان با انسولین 80 ± 6 و در گروه درمان توأم آنژی‌پارس و انسولین 50 ± 3 بود. بیشترین اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل دیابتیک و گروه درمان شده با آنژی‌پارس و انسولین بود ($p < 0/05$). نتایج مطالعه نشان داد که با توجه به مقایسه غلظت‌های CXCL10 در گروه‌های دیابتیک میزان غلظت این کموکاین در گروه‌های درمانی کاهش داشت و در گروه درمانی توأم آنژی‌پارس و انسولین کاهش چشمگیر داشت. میانگین درصد غلظت در گروه کنترل دیابتیک 95 ± 4 ، در گروه درمان با انسولین 40 ± 8 و در گروه درمان توأم آنژی‌پارس و انسولین 10 ± 5 بود. بیشترین اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل دیابتیک و گروه درمان شده با آنژی‌پارس و انسولین

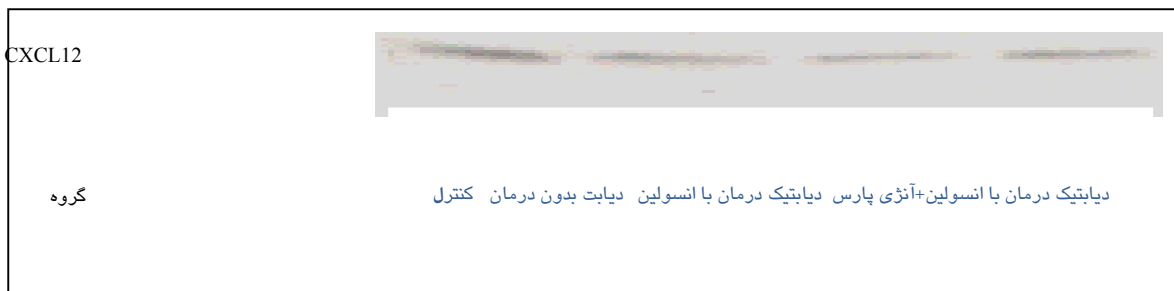
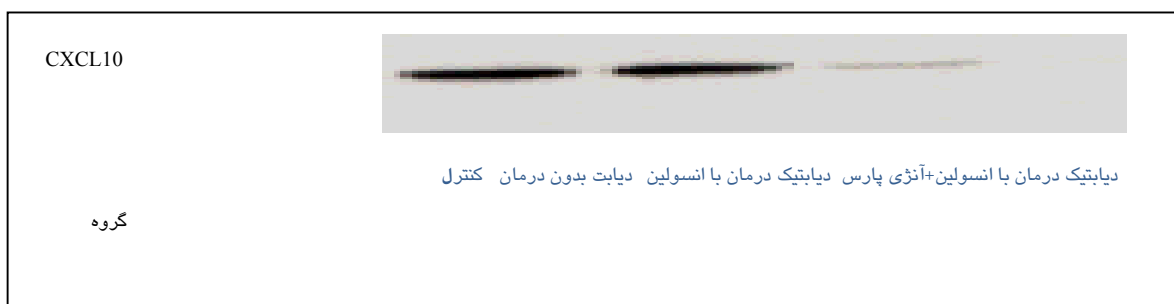
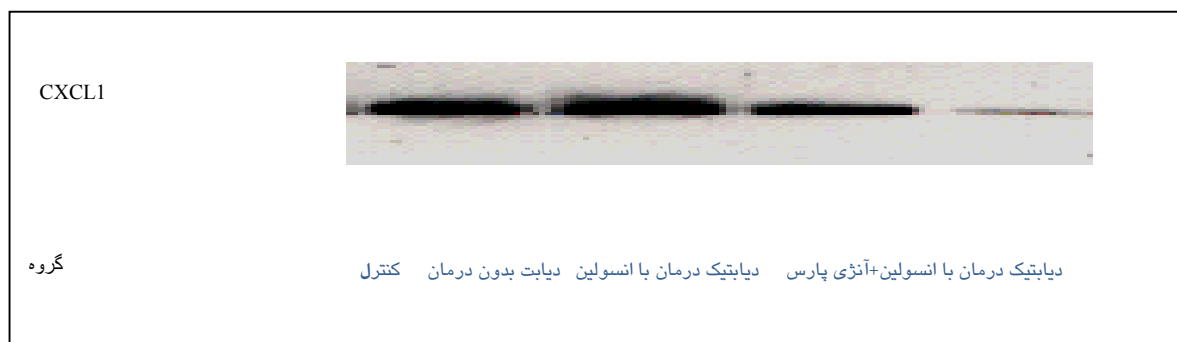
غلظت درگروه کنترل دیابتیک 1 ± 97 ، در گروه درمان با انسولین 4 ± 95 و در گروه درمان توام آنژی پارس و انسولین 1 ± 98 بود ($p < 0.05$) (جدول و تصویر ۱).

بود ($p < 0.05$). با توجه به نتایج به دست آمده پس از مقایسه کلی غلظت های CXCL12 نشان داده شد که غلظت این کموکین در گروه های مختلف نسبت به گروه کنترل تغییر چندانی نداشت. میانگین درصد

جدول ۱: مقایسه میانگین درصد غلظت کموکین های مورد بررسی در گروه های مورد مطالعه

گروه	کموکین	CXCL12	CXCL1	CXCL10
کنترل		۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
دیابتیک بدون درمان		1 ± 97	2 ± 98	4 ± 95
دیابتیک درمان با انسولین		4 ± 95	6 ± 80	$8 \pm 40^*$
دیابتیک درمان با انسولین+آنژی پارس		1 ± 98	$3 \pm 50^*$	$5 \pm 10^*$

* اختلاف معنی دار با گروه کنترل ($p < 0.05$)



تصویر ۱: مقایسه میزان بیان غلظت کموکین ها در گروه های مختلف مورد مطالعه در باندهای حاصل از وسترن بلاتینگ

بحث

التهاب یعنی CXCL10 و CXCL1 می‌شود، ولی نقشی در کاهش یا افزایش دیگر کموکاین مورد مطالعه یعنی CXCL12 نداشته است.

در توجیه نکته فوق چنین می‌توان گفت که با توجه به نقش برجسته کموکاین‌های CXCL10 و CXCL1، کاهش آنها تحت تأثیر آنژی‌پارس به دلیل ترکیبات آن و خاصیت ضد التهابی که دارد، دور از انتظار نبوده است و احتمالاً آنژی‌پارس با کنترل التهاب باعث کاهش بیان این واسطه‌های بیوشیمیایی شده است. از طرفی داروی انسولین نیز به عنوان یک داروی التهاب شناخته شده عمل می‌کند که از منابع مختلف به این تأثیر ضد التهابی انسولین اشاره شده است. بنابراین اولین دلیل کاهش بیان این دو کموکاین از منظر عملکرد ضد التهابی این دو ترکیب درمانی قابل توجیه می‌باشد. حال آن که به اثر هم‌افزایی این دو ترکیب نیز می‌توان نیم‌نگاهی داشت برای این که این دو باهم در اثر هم‌افزایی باعث کاهش این دو کموکاین گردیده‌اند.

سؤالی که ممکن است در ذهن هر خواننده‌ای در باب طراحی تحقیق ایجاد شود این است که چرا محققین این پروژه از ترکیب آنژی‌پارس به تنهایی در درمان حیوانات مورد آزمایش استفاده ننموده‌اند که این نیز دلیل قابل توجیه خود را دارد که ذیلاً به آن اشاره خواهد شد. الف - چون در بیماران دیابتی به دلایل اخلاقی نمی‌شود درمان اصلی که همان انسولین است با توصیه به بیمار قطع نمود. به جهت تعمیم نتایج مطالعه با دیابت انسانی و همسان‌سازی هر چه

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در گروه کنترل دیابتی کموکاین CXCL10 با غلظت بیشتری وجود دارد. کموکاین CXCL10 در پاسخ به سیتوکاین IFN- γ که یک سیتوکاین التهابی است تولید و ترشح می‌شود. در دیابت به دلیل وجود التهابات ناشی از استرس اکسیداتیو میزان بیان این کموکاین بیشتر می‌شود، ولی در گروه‌های درمانی به ویژه درمان شده با آنژی‌پارس - انسولین غلظت آن کم می‌شود. به نظر می‌رسد آنژی‌پارس با داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی این کموکاین را کنترل کرده و میزان بیان آن را کاهش داده است. این کموکاین یک کموکاین شناخته شده التهابی است که تحقیقات گسترده‌ای بر روی آن انجام گرفته است. اخیراً حسن‌شاهی و همکاران (۲۰۰۸) نشان داده‌اند که این کموکاین در سیستم‌های سلولی به ویژه هیپاتوسیت‌ها در محیط کشت تحت تأثیر واسطه‌ها و سیتوکاین‌های التهابی افزایش می‌یابند. در این راستا نشان داده شده است که افزایش اینترفرون آلفا و اینترفرون گاما به محیط‌های کشت سلول باعث افزایش قابل ملاحظه این کموکاین و نیز سایر کموکاین‌های التهابی نظیر CXCL1 و CXCL12 می‌شود (۱۵). از طرفی نشان داده شده است که این کموکاین در اکثر بیماری‌های مطالعه شده التهابی و عفونی نظیر دیابت نوع ۲ و مالتیپل اسکروزیس افزایش می‌یابند. این مطالعه نشان داد که داروی آنژی‌پارس باعث کنترل میزان بیان دو کموکاین مسیر

شوکه حرارتی، و سایر عوامل محیطی وجود داشته و بنابراین کاهش بیان این کموکین ها ممکن است ناشی از کاهش عوامل التهابی نظیر $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IFN-\gamma$ باشد که پس از کنترل التهاب، کاهش می یابند (۱۷-۱۵). بنابراین به بیان دیگر شاید بتوان گفت آنژی پارس و ترکیب آنژی پارس و انسولین غیرمستقیم با کاهش التهاب باعث کاهش این کموکین ها می شوند و با کنترل التهاب بیان کموکین های التهابی را نیز کنترل نمایند. با توجه به این که این کموکین ها در کنترل پدیده رگ سازی و ایجاد عروق جدید نقش دارند با عنایت به بیان رسپتورهای آنها که بر روی سلول های اندوتلیال $CXCR_3$ (گیرنده CXCL10)، $CXCR_1$ (گیرنده CXCL1) و $CXCR_4$ (گیرنده CXCL12) وجود دارد (۱۸). شاید بتوان نتیجه گرفت که بدون تغییر بودن میزان بیان CXCL12 و نیز مقادیر بسیار بالای CXCL1 ارتباط مستقیمی با نقش این کموکین ها در رگ سازی و تشکیل سیستم مویرگی جدید متعاقب زخم های دیابتی باشد و بیان مستمر این کموکین ها شاید پاسخ طبیعی ارگانسیم حیوان به پدیده ظهور سیستم مویرگی جدید و مقابله با عوارض ناشی از زخم پای دیابتی باشد. در حالی که CXCL10 یک کموکین ضد رگ سازی است که بیان آن از این منظر در بیماران دیابتی با زخم مفید نبوده و شاید آنژی پارس در این راستا نیز اثرات مفیدی با کنترل بیان CXCL10 در زمینه کمک به رگ سازی جدید داشته باشد (۱۹).

با توجه به نتایج این مطالعه در رابطه با جذب متفاوت سلول های خونی (نوتروفیل بیشتر) در

بیشتر از آنژی پارس به تنهایی استفاده نشده است. ب - داروی آنژی پارس دارویی است که به جهت تخفیف عوارض در بیماران دیابتی (زخم پای دیابتی) کاربرد دارد و به عنوان درمان اصلی مطرح نمی باشد، لذا هدف مطالعه بررسی عوارض دارو و نه نقش درمانی آنژی پارس به عنوان درمان اصلی دیابت بوده است.

این مطالعه نشان داد که بیان کموکین CXCL12 به وسیله آنژی پارس و یا انسولین کنترل نشده است. با توجه به نتایج این تحقیق و با توجه به ساختار ژنتیکی ژن CXCL12 که ساختاری شبیه ژن های House keeping یا خانه زاد دارد به نظر می رسد که این ژن و نهایتاً پروتئین تولیدی آن با توجه به وضعیت خاص خود که از ویژگی های آن فاقد باکس TATA بودن و غنی بودن از توالی های GC است، کمتر تحت تأثیر عوامل محیطی قرار می گیرد و نهایتاً کنترل بیان آن مشکل است. از طرفی نیز با توجه به این که در قسمت تنظیمی ژن CXCL12 توالی های عناصر نسخه برداری نظیر $AP-1$ ، $NF-\kappa B$ و شوکه حرارتی وجود ندارد و در عوض $SP-1$ و $SP-2$ وجود دارد تحت تأثیر عوامل محیطی، سیتوکاین های التهابی نظیر $IFN-\gamma$ ، αTNF و حتی شوکه حرارتی قرار نمی گیرد. بنابراین می توان گفت شاید آنژی پارس یا انسولین نتوانسته اند با تأثیر بر بخش کنترلی CXCL12 میزان بیان این پروتئین را افزایش یا کاهش دهند. بالعکس در بخش تنظیمی ژن های CXCL12 و CXCL1 توالی های تنظیمی برای مسیرهای MAPk نظیر $P38$ ، $NF-\kappa B$

کانون‌های زخم دیابتی به نظر می‌رسد CXCL1 به لحاظ عملکردی، عملکردی شایسته‌تر از سایر کموکاین‌های مورد مطالعه داشته است و میزان جذب نوتروفیل‌ها به این کانون‌ها زیادتر بوده است و شاید وجود بیش از حد تصور نوتروفیل در این زخم‌ها به بدتر شدن زخم کمک می‌کند که داروی آنژی‌پارس در این زمینه نیز به کاهش عوارض با کنترل بیان CXCL1 و در نهایت کاهش نوتروفیل‌ها در زخم کمک کرده است.

نتیجه‌گیری

آنژی‌پارس یک داروی گیاهی ساخت دانشمندان ایرانی با داشتن دو گروه عمده ترکیبات فنلی شامل ۷-هیدروکسی کومارین و فلاونوئیدها دارای خاصیت آنتی‌اکسیداتیو بوده و این طور به نظر می‌رسد که افزایش کموکاین‌ها را در اثر التهاب کنترل می‌کند و احتمالاً با ایجاد توازن بین کموکاین‌ها می‌تواند در رگ‌سازی مؤثر باشد.

تقدیر و تشکر

از معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان و دانشگاه علوم و تحقیقات فارس به خاطر حمایت‌های مالی تقدیر و تشکر می‌شود.

REFERENCES

1. Kazemi Arababadi M, Mirzaei MR, Sajadi SMA, Hassanshahi GH, Nasiri Ahmadabadi B. Interleukin (IL)-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Type 2 Diabetes With and Without Nephropathy: A Study of Patients from the Southeast Region of Iran. *Inflammation* 2012;35(3):797-802.
2. Arababadi MK, Nosratabadi R, Hassanshahi G, Yaghini N, Pooladvand V, Shamsizadeh A, Hakimi H, Derakhshan R. Nephropathic complication of type-2 diabetes is following pattern of autoimmune diseases? *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 33-7.
3. Ahmadi Z, Arababadi MK, Hassanshahi G. CXCL10 activities, biological structure, and source along with its significant role played in pathophysiology of type i diabetes mellitus. *Inflammation* 2013; 36(2):364-71.
4. Derakhshan R, Arababadi MK, Ahmadi Z, Karimabad MN, Salehabadi VA, Abedinzadeh M, et al. Increased circulating levels of SDF-1 (CXCL12) in type 2 diabetic patients are correlated to disease state but are unrelated to polymorphism of the SDF-1beta gene in the Iranian population. *Inflammation* 2012; 35(3): 900-4.
5. Benjamin A, Lipsky Anthony R, Berendt H, Deery G, John M, Embil Warren S, et al. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 885–910.
6. Knighton DR, Fiegel VD. Growth factors and repair of diabetic wounds. In: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH(editors). *The diabetic Foot*. 5th ed. St Louis: Mosby; 1993; 247-57.
7. Eidi M, Eidi A, Zamanizadeh H. Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 310 -3.
8. Murray FT, Cameron DF, Orth JM, Katovich MJ. Gonadal dysfunction in the spontaneously diabetic BB rats: alteration of the testes morphology, serum testosterone and LH. *Horm Metab Res* 1985; 17(10): 495.
9. Heshmat R, Bahrami A, Delshad H, Ranjbar Omrani G, Effects of intravenous Semelil (ANGIPARSTM) on diabetic foot ulcers healing: A multicenter clinical trial. *Journal of Army University of Medical Sciences of The I R Iran* 2011; 9(2): 99-104.
10. Farzamfar B, Abdollahi M, Ka,abinejadian S, Heshmat R, Shahhosseiny MH. Sub- chronic toxicity study of a novel herbal-based formulation (Semelil) on dog. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences And Health Services* 2011; 19(3): 388-97.
11. Heshmat R, Mohammad K, Mohajeri Tehrani MR, Tabatabaie Malazy O. Assessment of maximum tolerated dose of a new herbal drug, semelil angiparstm) in patients with diabetic foot ulcer: A phase I clinical Trial. *Journal of Army University of Medical Sciences of The I R Iran* 2011; 9(2): 99-104.
12. Bahrami A, Kamali K, Ali-Asgharzadeh A, Hosseini P, Heshmat R. Clinical application of oral from of ANGIPARS and in combinathon with topical from as a newtreatment for diabetic foot ulcers:a randomized clinical trial. *DARU* 2008;16(1): 41-8.
13. Endo K, Miyashita Y, Sasaki H, Ebisuno M, Ohira M, Saiki A, et al. Probucol and atorvastatin decrease urinary 8 hydroxy 2 deoxy guanosin in patient with diabetes and hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 68 –75.
14. Xu H, Nakayama K, Ogawa S, Sugiura A, Kato T, Sato T, et al. Elevated plasma concentration of IP-10 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2005; 47(5): 524-30.
15. Hassanshahi G, Jafarzadeh A, James Dickson A. Expression of stromal derived factor alpha (SDF-1 alpha) by primary hepatocytes following isolation and heat shock stimulation. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008; 7(2): 61-8.
16. Hassanshahi G, Patel SS, Jafarzadeh AA, Dickson AJ. Expression of CXC chemokine IP-10/Mob-1 by primary hepatocytes following heat shock. *Saudi Med J* 2007; 28(4): 514-8.
17. Hassanshahi G, Arababadi MK, Khoramdelazad H, Yaghini N, Zarandi ER. Assessment of CXCL12 (SDF-1 α) polymorphisms and its serum level in posttransfusion occult HBV-infected patients in Southeastern Iran. *Arch Med Res* 2010; 41(5): 338-42.
18. Azin H, Vazirinejad R, Ahmadabadi BN, Khorramdelazad H, Zarandi ER, Arababadi MK, et al. The SDF-1 3'A genetic variation of the chemokine sdf-1alpha (cxcl12) in parallel with its increased circulating levels is associated with susceptibility to ms: a study on iranian multiple sclerosis patients. *J Mol Neurosci* 2011; 29: 29.
19. Esmaeeli Nadimi A, Hassanshahi GH, Tavakolian Ferdowsie V, Vazirinejad R, Abasi A , Zare Ranjbar H. Comparison of serum levels of SDF-1 α Chemokine in patients with myocardial infarction and healthy people. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2011; 21(84): 32-42.

The effective impacts of Angi- Pars on Expression of Some CXC Chemokines Group in STZ-Induced Diabetic Rats

Fatehi F¹, Hassanshahi G², Taghavi MM^{3*}, Hoseini SE⁴, Hoseini J⁵, Jamali Z⁵

¹Department of Physiology, Fars sciences and research branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran, ²Molecular and Cellular Research Center, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran, ³Department of Anatomy, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran, ⁴Department of Physiology, Islamic Azad University of Marvdasht, Marvdasht, Iran, ⁵Department of Biochemistry, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Received: 18 Dec 2012 Accepted: 03 March 2012

Abstract

Background & aim: Diabetes mellitus (DM) has destructive tissue effects via inducing oxidative stress. The aim of this study was to evaluate the Angi Pars effects on the expression of some CXC group of streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods: This experimental study was conducted on 48 male rats. Induced diabetic rats were done by 50 mg/kg of Streptozotocin. 56 days after induction of diabetes, rats were randomly divided into 4 groups including control, untreated diabetic, insulin-treated diabetic and diabetic treated with insulin and Angipars. 24 h after the last injection the animals were bled and the expression of cxc Chemokines groups were measured by western blotting. Data were analyzed by t test.

Results: Showed that CXCL10 was reduced in the treatment group and the treatment group receiving insulin in combination with angi - pars decreased significantly ($P < 0.05$). The total concentration of CXCL12 chemokine showed that the concentration of the different groups did not change compared to the control group ($P < 0.05$). The study showed that CXCL1 levels in the group receiving insulin in combination with angi-pars the chemokine concentration was significantly lower than the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Since, Angi-Pars consists of two major phenolic compound groups, 7 - hydroxy coumarin and flavonoids, has antioxidant, and controls the inflammatory effects of chemokine increase and balances between chemokines its effectiveness in angiogenesis can be maintain.

Key words: Diabetes, Angi- Pars, Chemokines

*Corresponding Author: Taghavi MM, Department of Anatomy, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
Email: taghavi164@yahoo.com