

Research Paper

Synthesis of New Atorvastatin Derivatives and Assessing Their Effect on Liver and Kidney Serum Parameters, Function, and Histology in Rabbits



Shiva Najafi¹, *Ali Asghar Moshtaghi¹, Farshid Hassanzadeh², Hashem Nayeri¹, Elham Jafari²

1. Department of Biochemistry, Faculty of Basic Sciences, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

2. Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.



Citation Najafi Sh, Moshtaghi A A, Hassanzadeh F, Nayeri H, Jafari E. [Synthesis of New Atorvastatin Derivatives and Assessing Their Effect on Liver and Kidney Serum Parameters, Function, and Histology in Rabbits (Persian)]. *Qom Univ Med Sci J*. 2023; 17:E2866.1. <https://doi.org/10.32598/qums.17.2866.1>

 <https://doi.org/10.32598/qums.17.2866.1>



Received: 14 Apr 2023

Accepted: 06 Jun 2023

Available Online: 30 Dec 2023

Keywords:

Atorvastatin, Synthesis, Blood cholesterol, HMG-CoA reductase

ABSTRACT

Background and Objectives Cardiovascular diseases are the main cause of death worldwide. High cholesterol level is a risk factor for coronary artery disease. Cholesterol production is regulated by the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase. Statins, as the inhibitors of HMG-CoA reductase, are often used as cholesterol-lowering drugs to prevent cardiovascular diseases. This study aims to synthesize novel derivatives of atorvastatin and investigate their effect on liver and kidney serum parameters, function, and histology.

Methods Atorvastatin derivatives named S1, S2, and S3 were synthesized by acylation of the benzene ring of atorvastatin. The effect of compound S3 on serum parameters related to liver and kidney function was evaluated in rabbits with a high-fat diet-induced hypercholesterolemia. SPSS software, version 20 was used to analyze the data using statistical tests.

Results The compound S3 increased high-density lipoprotein cholesterol and reduced total cholesterol, low-density lipoprotein, and triglyceride compared to the standard drug atorvastatin during 30 days of treatment ($P < 0.05$). The liver enzymes were used to evaluate the toxicity of compound S3. In addition, the S3 compound significantly reduced the amount of urea, creatinine, and uric acid compared to the hyperlipidemic group. Histological study results showed that the compound S3 reduces tissue damage in hypercholesterolemic rabbits.

Conclusion The S3 compound of atorvastatin can be considered as a cholesterol-lowering agent. This indicates that phenyl rings with higher electron density attached to propargyl show better inhibitory effects against ?? The S3 can be an effective drug for preventing atherosclerosis. However, more research is needed to clarify its exact mechanism.

* Corresponding Author:

Ali Asghar Moshtaghi, PhD

Address: Department of Biochemistry, Faculty of Basic Sciences, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

Tel: +98 (913) 1117564

E-Mail: moshtaghi@pharm.mui.ac.ir



Copyright © 2023 Qom University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).
Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Introduction

High cholesterol level is a risk factor for coronary artery disease. Hyperlipidemia is a risk factor for fatty infiltration of the liver that can lead to cirrhosis and liver failure [4]. Hyperlipidemia plays an important role in the progression of kidney damage by causing fat disorders in the kidney. The occurrence of chronic kidney diseases is related to the increased plasma triglyceride and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and decreased high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level.

Statins, as the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, are often used as cholesterol-lowering drugs to prevent cardiovascular diseases. In this study, we aim to assess the effects of new atorvastatin derivatives on serum parameters, kidney and liver functions, and liver and kidney histology.

Methods

In this experimental study, all lab-grade chemicals were obtained from Sigma factory (St. Louis, MO, USA). Laboratory kits for measuring liver enzymes including serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT) and alanine aminotransferase (ALP), were prepared from Pars Azmoun Company in Iran. Serum levels of triglycerides (TG), HDL, and LDL were also analyzed using laboratory kits from Pars Azmoun Company and an autoanalyzer (Biolis 24i, Tokyo, Japan). Atorvastatin derivatives S1, S2, and S3 were synthesized by acylation of the benzene ring of atorvastatin. The animals were New Zealand male rabbits, aged 4-6 weeks, with an initial weight of 1.7-2 kg. They were purchased from the Karaj Serum Factory in Iran and transferred to the animal house of [Islamic Azad University, Falavarjan Branch](#). Rabbits received a high-fat diet (HFD) containing cholesterol powder, rapeseed oil, and a standard laboratory diet for 30 days. To investigate the effect of the drug on the liver and kidney tissue of rabbits, liver and kidney samples were fixed in 10% formalin at room temperature for further histological examination. One-way ANOVA was used to examine the significant differences between the groups, followed by the least significant difference (LSD) post hoc test and Duncan's test to examine the significant differences in each group. Graphs were drawn in GraphPad Prism software, version n 9. All clinical tests were repeated three times for each group. Differences were considered statistically significant when $P < 0.05$.

Results

To assess the effect of compound S3 on the lipoproteins, three different concentrations (10, 20 and 40 mg/kg) were used. The results showed that all concentrations of S3 reduced cholesterol, LDL, very-low-density lipoprotein (VLDL) and TG, and increased HDL in rabbits. The level of TG in the hypercholesterolemic group increased significantly compared to other groups ($P < 0.001$). The groups received atorvastatin derivatives showed a significant decrease in TG level compared to the control and hyperlipidemic groups. The 10-mg/kg dose of S3 showed a similar effect in reducing LDL compared to the standard drug. The 20-mg/kg dose of S3 reduced LDL level to the level of the control group. Treatment with 20-mg/kg and 40-mg/kg S3 significantly reduced SGOT and SGPT levels compared to the hyperlipidemic group ($P < 0.001$). The SGPT level increased in the group received atorvastatin, while it showed a significant decrease in the group received S3 at a concentration of 40 mg/kg compared to the control group. A significant decrease in the amount of ALP was observed in the hyperlipidemic group compared to other groups ($P < 0.001$). The values of urea, creatinine and uric acid in the hyperlipidemic group were significantly increased compared to the control group ($P < 0.001$). Treatment with 10 mg/kg S3 significantly reduced the amount of urea, creatinine, and uric acid compared to the hyperlipidemic group ($P < 0.001$).

According to the findings, the control group had normal liver cells and there was no fatty degeneration. The HFD group showed significant liver tissue changes. Compared to the control group, the hypercholesterolemic group had lost the nucleus and membrane. Diet with high cholesterol caused damage to liver cells in the form of fatty destruction in central venous areas. Atorvastatin and S3 groups (10 and 20 mg/kg) had mild fatty degeneration. Fatty degeneration in these groups was less than in the HFD group. Treatment with compound S3 (40 mg/kg) for 30 days reduced the fatty degeneration of hepatocytes compared to the hypercholesterolemic group. The kidney tissue of control group was normal in terms of cortex and medulla. In the group received atorvastatin, the structure of kidney tissue in the cortex was normal. In the medulla, most of the points were normal, and destruction and lysis of the thick Henle wall and collecting tubules were observed in about 10%. In the 10-mg/kg S3 group, the disturbances in the medulla were greatly reduced and reached a normal state. The 40-mg/kg S3 group had the same severity of disorders as the 20-mg/kg S3 group. However, the injuries in these groups were less than the HFD group.

Conclusion

The S3 compound of atorvastatin may be a potent anti-hypercholesterolemia agent. This indicates that phenyl rings with higher electron density attached to propargyl show better inhibitory effects. The S3 compound can be an effective drug in preventing atherosclerosis. However, more study should be conducted to elucidate the exact mechanism.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

In this study, all animal experiments were in accordance to the guidelines of the Ethics Committee of [Islamic Azad University, Najafabad Branch](#) (Code: IR.IAU.NAJA-FABAD.REC.1398.125).

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contributions

The authors contributed equally to preparing this article.

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank Ali Nouri and Hajer Sirous for their efforts in this project.

مقاله پژوهشی

سنتز مشتقات جدید داروی آتورواستاتین و بررسی اثر این ترکیبات بر پارامترهای سرمی و عملکرد کبد و کلیه

شیوا نجفی^۱، *علی اصغر مشتاقی^۱، فرشید حسن زاده^۲، هاشم نیری^۱، الهام جعفری^۲

۱. گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران.

۲. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Najafi Sh, Moshtaghi A A, Hassanzadeh F, Nayeri H, Jafari E. [Synthesis of New Atorvastatin Derivatives and Assessing Their Effect on Liver and Kidney Serum Parameters, Function, and Histology in Rabbits (Persian)]. *Qom Univ Med Sci J*. 2023; 17:E2866.1. <https://doi.org/10.32598/qums.17.2866.1>

doi <https://doi.org/10.32598/qums.17.2866.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۲۵ فروردین ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۶ خرداد ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۰۹ دی ۱۴۰۲

زمینه و هدف: بیماری‌های قلبی عروقی عامل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان هستند. کلسترول بالا یکی از عوامل خطر در بروز بیماری‌های عروقی کرونر است. ساخت کلسترول توسط آنزیم ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوکوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز تنظیم می‌شود. استاتین‌ها، مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، اغلب به عنوان داروهای کاهنده چربی در جلوگیری از بیماری‌های قلبی عروقی استفاده می‌شوند. هدف از این مطالعه، سنتز و بررسی مشتقات جدید آتورواستاتین با کارایی بیشتر و اثرات جانبی کمتر بر پارامترهای سرمی و عملکرد کبد و کلیه و هیستولوژی این بافت‌هاست.

روش بررسی: مشتقات آتورواستاتین S1، S2 و S3 با آسیلاسیون حلقه بنزن آتورواستاتین سنتز شدند. ترکیب S3 در مدل خرگوش هیپرکلسترومیک ناشی از رژیم غذایی پرچرب بر پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کبد و کلیه ارزیابی شد. برای آنالیز تمام داده‌ها و انجام تست‌های آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج فعالیت ضد هیپرلیپیدمیک درون تنی نشان داد ترکیب S3 باعث افزایش لیپوپروتئین با چگالی بالا و کاهش کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی پایین و تری گلیسیرید در مقایسه با داروی استاندارد آتورواستاتین در طول ۳۰ روز درمان شد ($P < 0.05$). سطح آنزیم‌های کبدی خرگوش برای ارزیابی ویژگی سمیت ترکیب S3 استفاده شد. همچنین ترکیب S3 به‌طور معناداری مقادیر اوره، کراتینین و اسید اوریک را نسبت به گروه هیپرلیپیدمیک کاهش داد. نتایج بافت‌شناسی نشان داد ترکیب S3 سبب کاهش آسیب بافتی در خرگوش‌های هیپرکلسترومیک می‌شود.

نتیجه‌گیری: می‌توان نتیجه گرفت S3 می‌تواند به عنوان یک عامل کاهنده کلسترول خون در نظر گرفته شود. در واقع، حلقه‌هایی با چگالی الکترونی بالاتر، مانند حلقه فنیل متصل به پروپارژیل، اثرات بازدارندگی بهتری از خود نشان دادند. علاوه بر این، S3 ممکن است به عنوان دارویی مؤثر در پیشگیری از تصلب شرایین در نظر گرفته شود. با این حال، برای روشن شدن سازوکار دقیق باید تحقیقات بیشتری انجام شود.

کلیدواژه‌ها:

خون آتورواستاتین،
سنتز، کلسترول، HMG
CoA ردوکتاز

* نویسنده مسئول:

دکتر علی اصغر مشتاقی

نشانی: اصفهان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، گروه بیوشیمی.

تلفن: ۱۱۱۷۵۶۴ (۹۱۳) ۹۸+

رایانامه: moshtaghi@pharm.mui.ac.ir



Copyright © 2023 Qom University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).
Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

مقدمه

هیپرلیپیدمیا^۱ (چربی خون بالا) و افزایش لیپیدهای پلاسما، از جمله تری گلیسیرید، کلسترول، استروئیدهای کلسترول، فسفولیپیدها یا لیپوپروتئین‌ها در نتیجه اختلال در متابولیسم لیپیدها، نقص ژنتیکی، جذب بی‌رویه کلسترول یا به دلیل عوامل محیطی و سبک زندگی به وجود می‌آید [۱].

هیپرلیپیدمیا یک اختلال بسیار شایع در سراسر جهان است [۲]. هیپرلیپیدمی و کلسترول بالا با خطر بیشتر بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط است که می‌تواند شامل بیماری عروق کرونر قلب، سکته مغزی و بیماری عروق محیطی باشد. افزایش کلسترول با دیابت و فشار خون بالا نیز مرتبط است. علاوه بر سیستم قلبی عروقی، سطوح غیرطبیعی لیپیدها باعث ایجاد اختلال در عملکرد کلیه و کبد می‌شود [۳].

کبد به دلیل ارتباط نزدیک آن در متابولیسم لیپید به شدت تحت تأثیر هیپرلیپیدمیا قرار می‌گیرد. کبد با ساخت، ذخیره و انتقال متابولیت‌های لیپیدی نقش مهمی در متابولیسم لیپید ایفا می‌کند؛ بنابراین ناهنجاری در سطح لیپیدها می‌تواند منجر به تغییر در متابولیسم کبد شود و به بافت کبد آسیب رساند. هیپرلیپیدمی یک عامل خطر شناخته‌شده در نفوذ چربی به کبد است، وضعیتی که به سیروز و نارسایی کبد منجر می‌شود [۴].

همچنین هیپرلیپیدمی با ایجاد اختلالات چربی در کلیه، نقش مهمی در پیشرفت آسیب‌های کلیوی ایفا می‌کند. بروز بیماری‌های مزمن کلیوی با افزایش سطح تری گلیسیرید پلاسما و لیپوپروتئین با چگالی پایین^۲ و همچنین کاهش سطح کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا^۳ مرتبط است. لیپیدها باعث آسیب به سلول‌های گlomerولی و توبولی می‌شوند که منجر به پیشرفت بیماری‌های کلیوی می‌شود [۵].

استاتین‌ها گروهی از داروهای کاهنده کلسترول خون هستند که با مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآنزیم آ ردوکتاز^۴ عمل می‌کنند. استاتین‌ها معمولاً در پیشگیری از بروز بیماری‌های قلبی عروقی ناشی از افزایش چربی استفاده می‌شوند. آنزیم هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآنزیم آ ردوکتاز آنزیمی است که در سلول‌ها تبدیل HMG-CoA را به مولونات کاتالیز می‌کند. این آنزیم در مسیر سوخت‌وساز کلسترول آنزیم تعیین‌کننده سرعت واکنش‌هاست [۶].

بر اساس مطالعات قبلی، درمان با استاتین‌ها در مدیریت سطح لیپیدها در بیماری‌های مزمن کلیوی توصیه شده است. چندین مطالعه نشان داده‌اند که درمان با استاتین‌ها می‌تواند پروتئین‌وری

را کاهش داده و عملکرد کلیه را مستقل از سایر متغیرها حفظ کند [۷]. در بیماران کلیوی که دیالیز نمی‌شوند، استاتین‌ها می‌توانند پروتئین‌وری را کاهش داده و کاهش سرعت پالایش گlomerولی^۵ را تعدیل کند. درمان با استاتین‌ها به وضوح خطر بروز بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی را کاهش می‌دهد [۸].

با توجه به تأثیر استاتین‌ها، در این مطالعه سنتز داروهای کاهنده هیپرکلسترولمی از خانواده آتورواستاتین‌ها با گروه مشتقات عاملی جدید و با عوارض جانبی کمتر، شروع اثر سریع‌تر و اثربخشی بهتر بررسی شد. بدین منظور اثرات مشتقات جدید داروی آتورواستاتین بر پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کلیه و کبد و همچنین بافت‌شناسی کبد و کلیه در حضور این مشتقات که دارای گروه‌های عاملی جدیدتری نسبت به نسل‌های قبلی بوده است، می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها

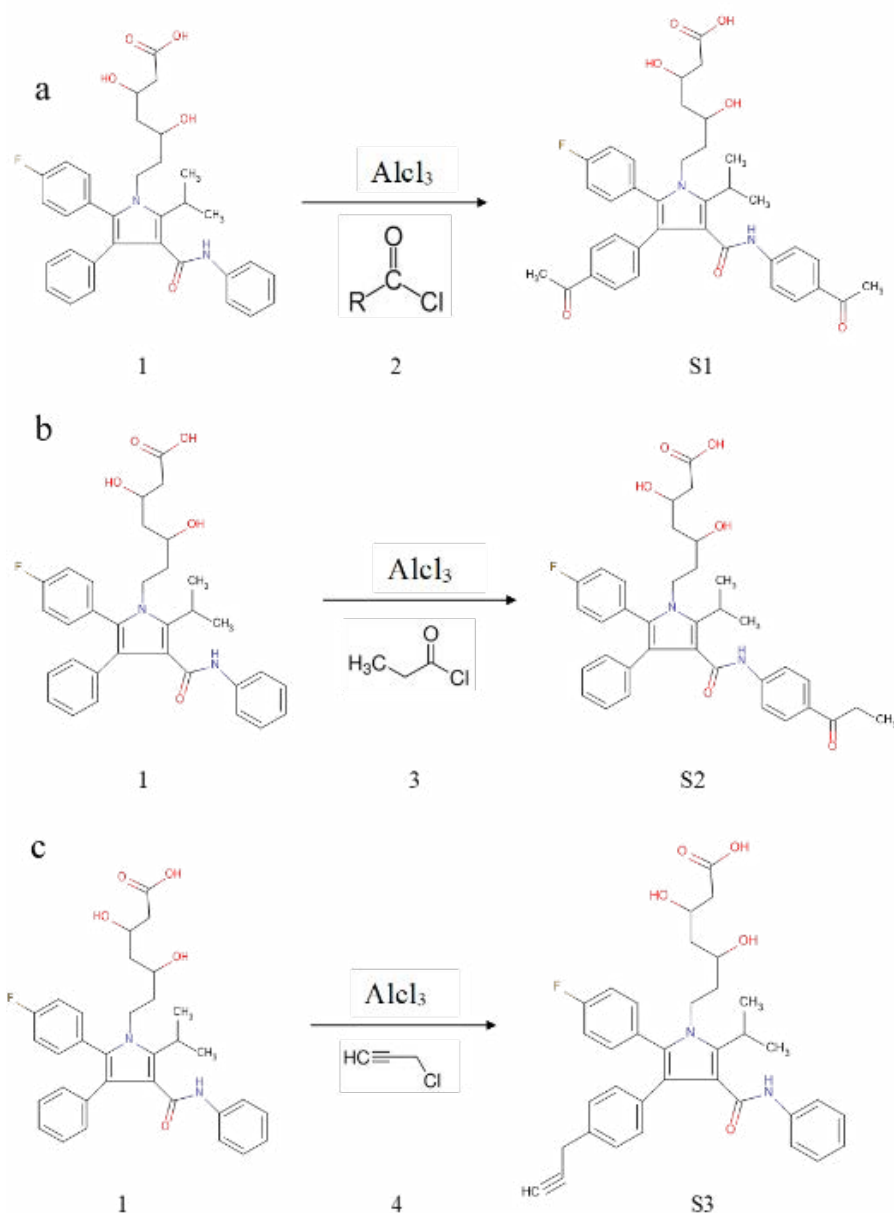
این مطالعه از نوع اکسپریمنتال و انیمال تراپال است. آتورواستاتین از شرکت داروسازی رها (اصفهان، ایران) تهیه شد. تمام مواد شیمیایی از کارخانه سیگما (St. Louis, MO, USA) تهیه شدند و همگی از نوع خالص آزمایشگاهی بودند. کیت‌های آزمایشگاهی برای اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی (SGOT، SGPT و ALP) از شرکت پارس آزمون تهیه شدند. سطوح سرمی تری گلیسیرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی بالا و لیپوپروتئین با چگالی پایین با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی شرکت پارس آزمون و با دستگاه اتوآنالایزر Biolis 24i (توکيو، ژاپن) آنالیز شد.

ساخت مشتقات آسیله آتورواستاتین

به منظور ساخت مشتقات آسیله آتورواستاتین، ۰/۲ گرم آتورواستاتین (ساختار ۱) با کلرید آلومینیوم (۰/۰۷ گرم) در دی کلرومتان خشک (۱۰ میلی‌لیتر) مخلوط شد. سپس ۰/۱ گرم از ترکیبات آسیل کلرید (M1) شامل استیل کلرید (ساختار ۲)، پروپیونیل کلرید (ساختار ۳) و پروپارژیل کلرید (ساختار ۴) به صورت قطره‌ای اضافه شد و مخلوط به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد هم زده شد. سپس مخلوط به آرامی روی یخ (۳۰ گرم) و آب (۲۰ میلی‌لیتر) ریخته شد. سپس فاز آبی حاصل با اتیل استات (۱۰×۳ میلی‌لیتر) استخراج شد. این مرحله ۳ بار تکرار شد. سپس لایه آلی با ۵ میلی‌لیتر آب شسته شد و لایه اتیل استات توسط TLC با استفاده از (۱/۹۰:۰/۱) chl/MeOH به عنوان فاز متحرک برای خالص‌سازی ترکیبات S1 و S3 استفاده شد (تصویر شماره ۱) [۹].

1. Hyperlipidemia
2. Low Density Lipoprotein (LDL)
3. High Density Lipoprotein (HDL)
4. HMG-CoA Reductase (HMGR)

5. Glomerular Filtration Rate (GFR)



تصویر ۱. مراحل ساخت مشتقات آسیله اتورواستاتین. (a) S1 (b) S2 (c) S3

۲۵ درجه سانتی گراد بود. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. ظروف آبخوری حیوانات از ظروف فلزی تهیه شد.

خرگوش‌ها با رژیم غذایی پرچرب^۷ شرح داده شده در **جدول شماره ۱**، حاوی پودر کلسترول، روغن کلزا و یک رژیم غذایی آزمایشگاهی استاندارد به مدت ۳۰ روز تغذیه شدند.

7. High-Fat Diet (HFD)

حیوانات آزمایشگاهی، شرایط نگهداری و رژیم غذایی

در این پروژه از خرگوش نر نژاد نیوزیلند^۶ ۴ تا ۶ هفته با وزن ابتدایی ۱/۷ تا ۲ کیلوگرم استفاده شد. این حیوانات از سرم‌سازی کرج خریداری و به لانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان انتقال داده شدند. پس از انتقال به لانه حیوانات، به منظور جلوگیری از مبتلا شدن حیوانات به عفونت، قبل از انتقال به قفس‌های مربوطه، همه قفس‌ها پس از شست‌وشو با محلول ۵ درصد فنول ضد عفونی شدند. دمای اتاق حیوانات در حدود

6. New Zealand Male Rabbits

جدول ۱. لیست مواد غذایی موجود در غذای خرگوش‌ها

مواد	درصد
پروتئین	۱۷
فیبر	۱۳
کلسترول	۱
نمک	۰/۵
روغن کلزا	۲

آتورواستاتین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت می کردند.

گروه ۴: شامل ۵ خرگوش که از رژیم غذایی پرچرب و به میزان ۱ درصد با غذای روزانه آن‌ها مخلوط می شد به همراه ترکیب آزمایشی S3 (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت می کردند.

گروه ۵: شامل ۵ خرگوش که از رژیم غذایی پرچرب و به میزان ۱ درصد با غذای روزانه آن‌ها مخلوط می شد به همراه ترکیب آزمایشی S3 (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت می کردند.

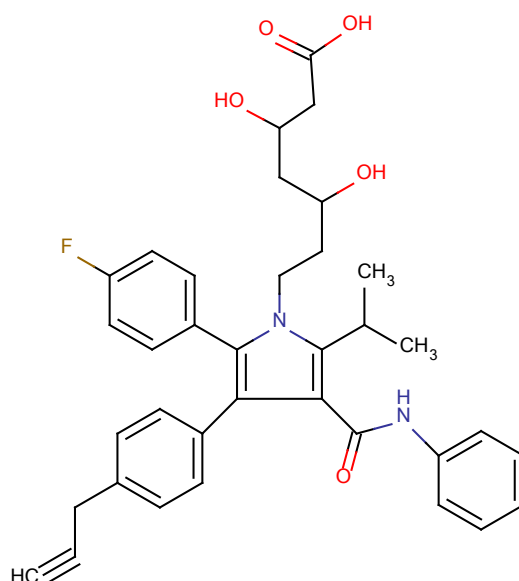
برای آزمایشات درون تنی^۸ حیوانات به ۶ گروه ۵ تایی تقسیم شدند.

گروه ۱: شامل گروه کنترل که تحت شرایط استاندارد از قبیل آب و رژیم غذایی معمولی قرار گرفتند.

گروه ۲: شامل ۵ خرگوش که از رژیم غذایی پرچرب و به میزان ۱ درصد با غذای روزانه آن‌ها مخلوط می شد، دریافت می کردند.

گروه ۳: شامل ۵ خرگوش که از رژیم غذایی پرچرب و به میزان ۱ درصد با غذای روزانه آن‌ها مخلوط می شد به همراه

8. In vivo



تصویر ۲. بررسی نتایج طیف‌های FTIR، Mass و نقطه ذوب مشتقات آسیله‌ی آتورواستاتین

7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-(4-(prop-2-yn-1-yl)phenyl)-4-((4-(prop-2-yn-1-yl)phenyl)carbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid (S3)

Yield: 60%, brown solid, m.p. >159 °C. FTIR (KBr.cm⁻¹): 3407 (OH), 1646 (C=O), 2962 (CH-Ar), 1593 (C=C). ¹H NMR: ((400Hz; CDCl₃) δ 7.78-7.06 (13H, m, arom. H), 6.71 (1H, s, CH(OH)CH₂COOH), 4.0-4.0 (2H, t, J=8Hz, NCH₂), 3.8 (1H, m, CH(OH)CH₂COOH), 3.5 (1H, m, CH(CH₃)₂), 3.4 (1H, m, NCH₂CH₂CH(OH)), 3.3 (2H, s, CH₂C≡CH) 3.02 (1H, s, C≡CH) 2.3-2.3 (2H, m, CH(OH)CH₂COOH), 1.6 (2H, m, NCH₂CH₂CH(OH)), 1.5 (2H, m, CH(OH)CH₂CH(OH)), 1.2 (6H, s, CH(CH₃)₂). MS (m/z): 430.4, 522.4; calculated M.w. 596.6 g/mol.

محاسبات آماری

برای آنالیز تمام داده‌ها و انجام تست‌های آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ استفاده شد. برای بررسی تفاوت معنادار بین میانگین‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه^۱ استفاده شد و برای بررسی تفاوت‌های معنادار هر یک از میانگین‌ها نسبت به هم از آزمون تعقیبی (LSD) و تست دانکن استفاده شد. نمودارها با استفاده از برنامه نرم‌افزاری Graphpad Prism 9 رسم شدند. تمام آزمایشات بالینی برای هر گروه ۳ مرتبه تکرار شدند. اختلاف‌ها هنگامی معنادار در نظر گرفته شدند که $P < 0.05$ است.

یافته‌ها

سطح لیپوپروتئین‌ها

برای بررسی اثر غلظت ترکیب S3 روی سطح لیپوپروتئین‌ها، ۳ غلظت مختلف (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم و ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) ارزیابی شد (جدول شماره ۲). این مطالعه نشان داد تمام غلظت‌های S3 سبب کاهش کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی پایین، کلسترول بد یا لیپوپروتئین با چگالی

گروه ۶: شامل ۵ خرگوش که از رژیم غذایی پرچرب و به میزان ۱ درصد با غذای روزانه آن‌ها مخلوط می‌شد به همراه ترکیب آزمایشی S3 (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت می‌کردند.

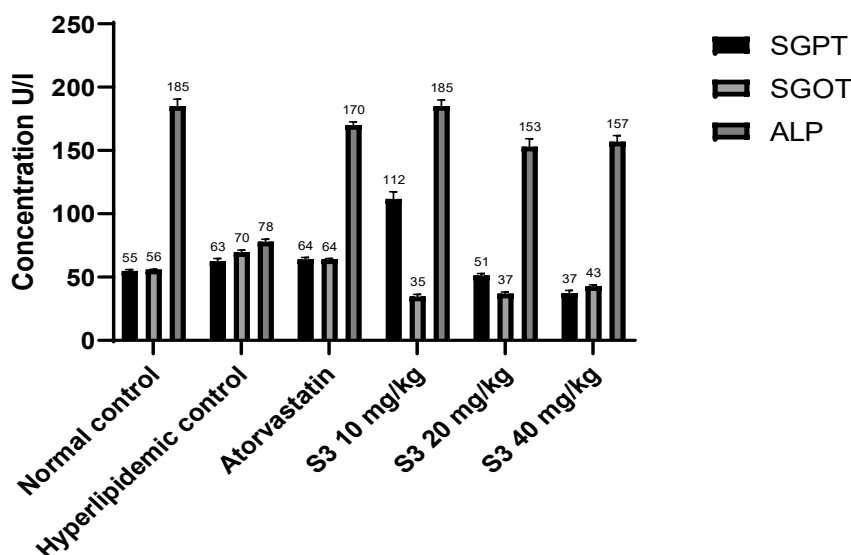
دارو به صورت پودر خالص بوده و به میزان لازم در Tween ۸۰ و سرم فیزیولوژی حل شد. هر روز ساعت ۹:۳۰ صبح به صورت گاوژ به حیوانات داده می‌شد. بعد از گذشت ۳۰ روز حیوانات با استفاده از کتامین گزیلین (۰/۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شده و بلافاصله عمل خون‌گیری با استفاده از روش خون‌گیری مستقیم از قلب با استفاده از سرنگ ۱۰ سی‌سی انجام شد. نمونه‌ها در ۲۰۰۰ rpm به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و به وسیله سمپلر ۱۰۰۰ میکرولیتر، سرم جدا شد.

به منظور بررسی اثر دارو بر بافت کبد و کلیه خرگوش‌ها، برش‌های کبد و کلیه در فرمالین ۱۰ درصد در دمای اتاق برای بررسی بافت‌شناسی بیشتر تثبیت شدند. بافت کبد و کلیه در پارافین جداسازی و به بخش‌هایی به ضخامت ۳ تا ۴ میکرومتر بریده شد و روی لام‌های شیشه‌ای قرار گرفتند. برش‌ها با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند.

9. One Way ANOVA

جدول ۲. تأثیر مشتقات آتورواستاتین بر سطوح لیپید و لیپوپروتئین در خرگوش‌های گروه کنترل، کنترل هیپرلیپیدمیک و خرگوش‌های تحت درمان با داروی استاندارد (آتورواستاتین)، ()

میانگین $\pm$ انحراف معیار							گروه‌ها
S3 (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	S3 (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	S3 (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	آتورواستاتین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	هیپرلیپیدمیک	گروه کنترل	پارامترها	
۶۶/۷ $\pm$ ۴/۴ bc***	۶۵/۲ $\pm$ ۴/۱ bc***	۶۹/۶ $\pm$ ۷/۶ b***	۸۸/۲ $\pm$ ۶/۶ b***	۱۳۶/۶ $\pm$ ۱۴/۸ a***	۷۱/۴ $\pm$ ۸/۶	کلسترول (میلی گرم در دسی‌لیتر)	
۵۳/۰ $\pm$ ۴/۳ b***	۶۰/۸ $\pm$ ۲/۳ b***	۷۲/۶ $\pm$ ۱/۸ b***	۵۳/۸ $\pm$ ۸/۳ b***	۱۰۵/۸ $\pm$ ۱/۵ a***	۶۷/۶ $\pm$ ۶/۳	تری گلیسرید (میلی گرم در دسی‌لیتر)	
۱۶/۴ $\pm$ ۰/۷ b***	۲۰/۲ $\pm$ ۲/۲ b***	۳۰/۰ $\pm$ ۲/۷ b***	۳۸/۰ $\pm$ ۳/۴ b***	۱۱۰/۳ $\pm$ ۹/۱ a***	۲۱/۲ $\pm$ ۲/۱	لیپوپروتئین با چگالی پایین (میلی گرم در دسی‌لیتر)	
۳۶/۰ $\pm$ ۲/۳	۳۸/۲ $\pm$ ۲/۲	۴۳/۲ $\pm$ ۲/۱	۴۲/۶ $\pm$ ۴/۴	۳۷/۶ $\pm$ ۲/۶ a***	۴۲/۸ $\pm$ ۳/۸	لیپوپروتئین با چگالی بالا (میلی گرم در دسی‌لیتر)	
۱۱/۸ $\pm$ ۱/۵ b	۱۴/۵ $\pm$ ۲/۴ b	۱۴/۵ $\pm$ ۰/۱ b	۱۲/۵ $\pm$ ۲/۱ b	۱۸/۰ $\pm$ ۲/۸ a	۱۵/۳ $\pm$ ۱/۲	کلسترول بد یا لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (میلی گرم در دسی‌لیتر)	
۱۸/۹ $\pm$ ۳/۲ bc	۱۸/۲ $\pm$ ۲/۳ bc	۱۷/۷ $\pm$ ۲/۲ bc	۲۲/۶ $\pm$ ۴/۳	۲۴/۴ $\pm$ ۳/۲ a	۱۹/۸۸ $\pm$ ۲/۲	آپولیپوپروتئین آ (APO _A)	
۱۰/۳ $\pm$ ۱/۴ bc	۱۱/۶ $\pm$ ۰/۵ bc	۱۰/۷ $\pm$ ۱/۵ bc	۲۰/۹ $\pm$ ۳/۵ ab***	۴۹/۱ $\pm$ ۴/۶ a***	۱۰/۴ $\pm$ ۱/۳	آپولیپوپروتئین بی (APO _B)	
۰/۵ $\pm$ ۰/۰ bc	۰/۶ $\pm$ ۰/۰ bc	۰/۶ $\pm$ ۰/۰ bc	۰/۹ $\pm$ ۰/۱ ab	۲/۰ $\pm$ ۰/۰ a***	۰/۵ $\pm$ ۰/۰	APO _B /APO _A	



تصویر ۳. سطوح SGOT، SGPT و ALP در خرگوش‌های دریافت‌کننده غلظت‌های متفاوتی از ترکیب S3 و آتورواستاتین (۲۰ میلی گرم بر میلی لیتر) در مقایسه با گروه کنترل و هیپرلیپیدمیک

آنزیم‌های کبدی

رایج‌ترین نشانگرهای استفاده‌شده در بررسی آسیب سلول‌های کبدی شامل آنزیم‌های: گلوتامیک اگزالواسیتیک ترانس آمیناز^{۱۲}، گلوتامیک پیروویک آمینوترانسفراز^{۱۳} و آلکالین فسفاتاز^{۱۴} هستند. تصویر شماره ۳، میانگین فعالیت آنزیم‌های SGPT، SGOT و ALP را در خرگوش‌های دریافت‌کننده غلظت‌های مختلف ترکیب S3 در مقایسه با گروه کنترل تیمارنشده و خرگوش‌های تحت درمان با آتورواستاتین را نشان می‌دهد. همان‌طور که در تصویر شماره ۴ مشخص است، درمان با S3 (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم و ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به طور معناداری SGOT و SGPT را نسبت

بسیار کم^{۱۰} و تری گلیسیرید شدند، در عین حال منجر به افزایش لیپوپروتئین با چگالی بالا در خرگوش‌ها شد. سطح تری گلیسیرید^{۱۱} در گروه هیپرکلسترولمیک نسبت به همه گروه‌ها به‌طور معناداری افزایش یافت ($P < 0.001$) (تصویر شماره ۲).

سایر گروه‌های دریافت‌کننده مشتقات آتورواستاتین کاهش معناداری در سطح تری گلیسیرید در مقایسه با گروه کنترل و هیپرلیپیدمیک نشان دادند. غلظت ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم داروی سنتز شده در مقایسه با داروی استاندارد اثر مشابهی را در کاهش لیپوپروتئین با چگالی پایین نشان داد. درمان با غلظت ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم از S3 سطوح لیپوپروتئین با چگالی پایین را تا حد گروه کنترل کاهش داد.

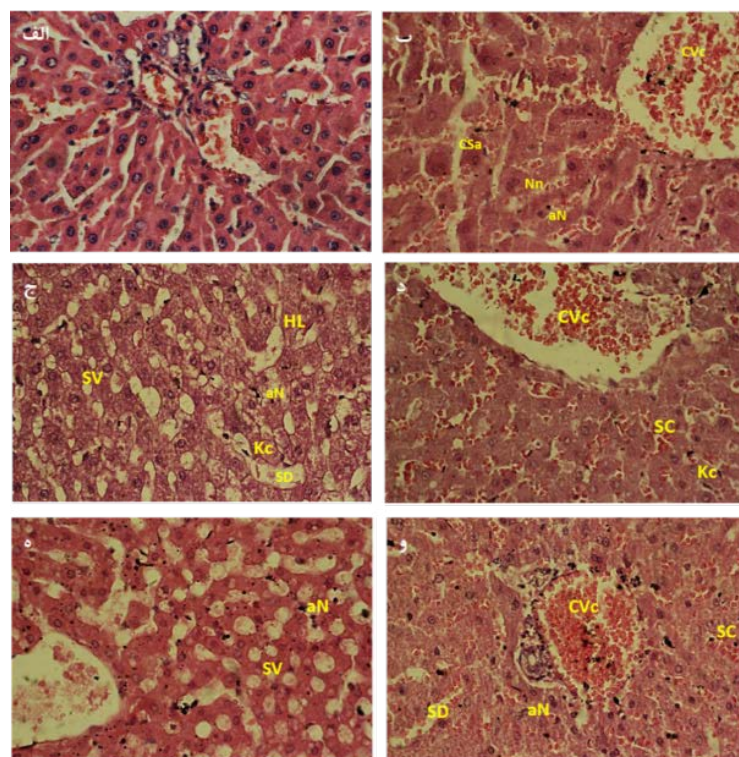
12. SGOT
13. SGPT
14. ALP

10. Very Low Density Lipoprotein (VLDL)
11. Triglycerides

جدول ۳. تغییرات غلظت پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کلیه در خرگوش‌های دریافت‌کننده غلظت‌های متفاوتی از ترکیب S3 و آتورواستاتین (۲۰ میلی گرم بر میلی لیتر) در مقایسه با گروه کنترل و هیپرلیپیدمیک

گروه‌ها	گروه کنترل	هیپرلیپیدمیک	آتورواستاتین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	S3 (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	S3 (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	S3 (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم)
اوره	۳۸/۲±۷/۲	۴۸/۶±۴/۸ a***	۴۰/۲±۱/۶ b***	۳۷/۶±۱/۶ b***	۳۸/۶±۱/۱ b***	۴۱/۷±۰/۹ b
کراتینین	۰/۷±۰/۰	۱/۸±۰/۰ a***	۰/۹±۰/۰ b***	۰/۸±۰/۰ b***	۱/۰±۰/۰ b	۱/۰±۰/۰ b
اسید اوریک	۰/۲±۰/۰	۰/۵±۰/۰ a***	۰/۴±۰/۰	۰/۳±۰/۰ b	۰/۴±۰/۰	۰/۳±۰/۰

*** افزایش معنادار با $P < 0.001$; a: اختلاف معنادار با گروه کنترل $P < 0.01$; b: اختلاف معنادار با گروه هیپرلیپیدمیک $P < 0.01$; c: اختلاف معنادار با گروه آتورواستاتین $P < 0.01$



مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

تصویر ۴. تغییرات بافت‌شناسی بافت کبد خرگوش با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین در روز ۳۰ الف) گروه کنترل، ب) گروه‌های هیپرلیپیدمیک، ج) آتورواستاتین، د) S3 (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، ه) S3 (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و S3 (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم). تجمع خون در سینوزوئیدها (SC)، لیز سلول‌های کبدی (HL)، بی‌نظمی در طناب‌های سینوزوئیدی (CSa)، اتساع سینوزوئیدها در برخی نقاط (SD) و تجمع خون در سیاهرگ مرکز لوبولی (CVC)، سلول‌های کبدی ۲ هسته‌ای به دلیل لیز و ادغام سیتوپلاسم (Nn)، آتروفی هسته (aN)

ارزیابی هیستوپاتولوژیک کبد و کلیه

بررسی هیستوپاتولوژیک بافت کبد در **تصویر شماره ۳** آمده است. طبق یافته‌ها، گروه کنترل دارای سلول‌های کبدی نرمال بود و دژنراسیون چربی وجود نداشت. گروه غذای پرچرب^{۱۵} تغییرات بافتی کبدی قابل توجهی را نشان داد. در مقایسه با گروه کنترل، گروه هیپرکلسترولمی هسته و غشا را از دست داده بود. رژیم غذایی با کلسترول بالا سبب آسیب به سلول‌های کبدی به صورت تخریب چربی در نواحی وریدی مرکزی شده بود. گروه آتورواستاتین و S3 (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دژنراسیون خفیف چربی داشتند. دژنراسیون چربی در این گروه‌ها کمتر از گروه HFD بود. درمان با ترکیب S3 (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به مدت ۳۰ روز، دژنراسیون چربی سلول‌های کبدی را در مقایسه با گروه رژیم غذایی با کلسترول بالا کاهش داد.

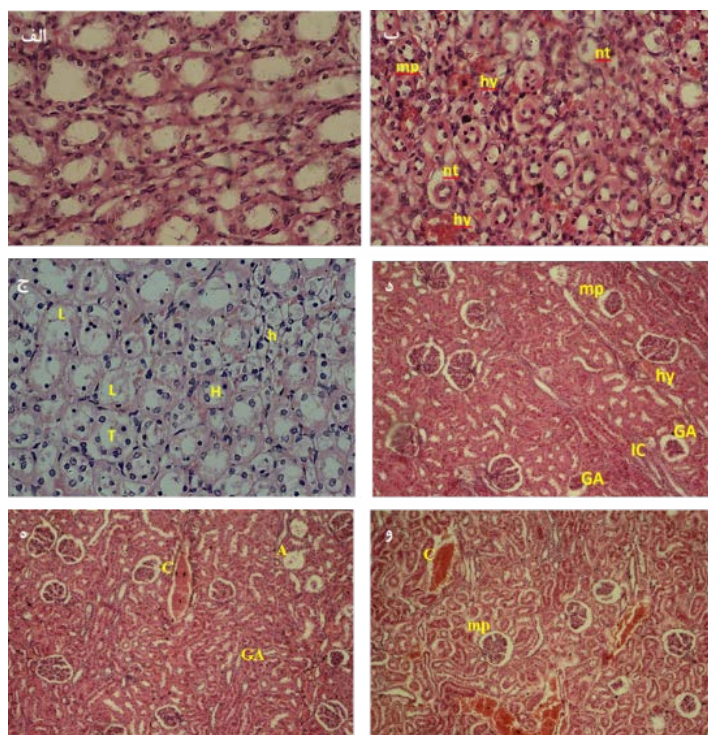
بافت کلیه خرگوش‌های گروه کنترل از لحاظ ساختمان کورتکس و مدولا طبیعی بود (**تصویر شماره ۴**). در گروه هیپرکلسترولمی، گلوبول‌ها آتروفی شده بود. همچنین تکثیر

به گروه هیپرلیپیدمیک کاهش داده است ($P < 0.001$). سطح SGPT در گروه دریافت‌کننده آتورواستاتین افزایش یافت و در گروه دریافت‌کننده S3 با غلظت ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری نشان داد. کاهش معناداری در مقدار ALP در گروه هیپرلیپیدمیک در مقایسه با سایر گروه‌ها مشاهده شد ($P < 0.001$).

پارامترهای مربوط به عملکرد کلیه

جدول شماره ۳، میانگین مقادیر اوره، کراتینین و اسید اوریک را در خرگوش‌های دریافت‌کننده غلظت‌های مختلف ترکیب S3 در غلظت‌های مختلف نشان می‌دهد. مقادیر اوره، کراتینین و اسید اوریک در گروه هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشتند ($P < 0.001$). همان‌طور که در **جدول شماره ۳** مشخص است، درمان با S3 (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به طور معناداری مقادیر اوره، کراتینین و اسید اوریک را نسبت به گروه هیپرلیپیدمیک کاهش داده است ($P < 0.001$).

15. High Fat Diet (HFD)



مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

تصویر ۴: تغییرات بافت‌شناسی بافت کلیه خرگوش با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین در روز ۳۰ (الف) گروه کنترل، (ب) گروه‌های هیپرلیپیدمیک، (ج) آتورواستاتین (د) S3 (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، (ه) S3 (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و (و) S3 (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم). گلودرول‌های آتروفی‌شده (GA)، تکثیر غیرطبیعی سلول‌های مزانشیال (mp)، تجمع سلول‌های التهابی (IC)، خون‌ریزی و تجمع مواد شبه هیالینی (hv)، نکروزه شدن اپی تلیال جداره توبول‌های هنله و جمع‌کننده (nt) نبود گلودرول (A)، خون‌ریزی نسبتاً شدید در کورتکس (C) تخریب و لیز شدن جداره هنله ضخیم و توبول‌های جمع‌کننده (L)

توبول‌ها و تخریب و لیز شدن شدید آن‌ها مشاهده شد، در حالی که خون‌ریزی کمتری دیده شد. با این حال، آسیب‌ها در این گروه‌ها کمتر از گروه HFD بود.

بحث

در دهه‌های گذشته، تغییر سبک زندگی و کاهش میزان فعالیت بدنی سبب افزایش بروز برخی بیماری‌ها و پیامدهایی در جوامع بشری شده است که بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت و انواع هیپرلیپیدمی از آن جمله هستند. هیپرلیپیدمی در کنار هزینه‌های درمانی می‌تواند زمینه‌ساز بروز برخی بیماری‌های دیگر همچون دیابت، پرفشاری خونی و نارسایی‌های قلبی، نارسایی‌های کبدی و کلیوی شود [۱۰]. هر چند داروهای کارآمدی برای کنترل هیپرلیپیدمی مانند استاتین‌ها و فیبرات‌ها وجود دارد، ایجاد مشتقات دارویی جدید در جهت افزایش عملکرد و کاهش اثرات جانبی پیشنهاد شده است.

این مطالعه با هدف سنتز مشتقات جدید آتورواستاتین کاتالیزشده توسط واکنش Ferethel-Craft انجام شد. نتایج تجزیه‌وتحلیل FTIR و $^1\text{H-NMR}$ تأیید کرد که مشتقات سنتزی آتورواستاتین ترکیباتی کاملاً جدید هستند که قبلاً گزارش نشده

غیرطبیعی سلول‌های مزانشیال که معمولاً از علائم مربوط به گلودرونفریت است، دیده شد. تجمع سلول‌های التهابی (نوتروفیل‌ها و بازوفیل‌ها)، تجمعات شبه هیالینی معمولاً مربوط به نفوذ ائوزینوفیل‌ها در بخش قشری کلیه گروه هیپرکلسترولمی دیده شد. خون‌ریزی و تجمع مواد شبه هیالینی، نکروزه شدن اپی تلیال جداره توبول‌های هنله و جمع‌کننده در مدولا نیز در این گروه مشاهده شد. در گروه دریافت‌کننده آتورواستاتین ساختار بافت در بخش قشری نرمال بود. در بخش مدولا بیشتر نقاط وضعیت نرمال داشت و در حدود ۱۰ درصد مقاطع تخریب و لیز شدن جداره هنله ضخیم و توبول‌های جمع‌کننده مشاهده شد.

در گروه S3 (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) اختلالات در مدولا بسیار کاهش یافته و به وضعیت نرمال رسیده است. در کورتکس آتروفی گلودرول‌ها با شدت کمتر و تجمع سلول‌های التهابی با شدت کمتر نسبت به گروه هیپرکلسترولمی مشاهده شد. در گروه S3 (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) خون‌ریزی نسبتاً شدید در کورتکس و خون‌ریزی و هیالینه شدن در اثر فعالیت ائوزینوفیل‌ها در مدولا و لیز شدن جداره توبول‌ها در برخی نقاط مشاهده شد. گروه S3 (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) شدت اختلالات شبیه گروه ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم بود. در مدولا نکروزه شدن جدار

بودند. سازوکار اثر تمام استاتین‌ها یکسان است، اما از نظر ساختار شیمیایی، خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک متفاوت هستند و ساختار شیمیایی خاص آن‌ها بر فرایندهای متابولیسمی مصرف، توزیع و دفع آن‌ها تأثیر می‌گذارد [۱۱].

در بخش مطالعات درون‌تنی، خرگوش‌ها در معرض غذای پرکلسترول قرار گرفتند و درمان با داروی کنترل (آتورواستاتین) و مشتق S3 به مدت ۳۰ روز انجام شد و پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کبد و کلیه و همچنین وضعیت بافت‌ها بررسی شدند. این مطالعه نشان داد مشتقات آتورواستاتین قادر به کاهش سطح کلسترول پلاسما با مهار فعالیت HMG-COA ردوکتاز هستند. در مقایسه با داروهای کنترل، مشتقات آتورواستاتین صنایع سبب مهار HMG-COA ردوکتاز در مطالعات آزمایشگاهی شدند. رژیم غذایی با کلسترول بالا در خرگوش‌ها سبب هیپرکلسترولمی شد که تیمار با ترکیب S3 سبب کاهش هیپرکلسترولمی شد. پس از ۳۰ روز، ترکیب S3 به‌طور قابل توجهی سطح کلسترول تام و لیپوپروتئین با چگالی پایین را کاهش داده، در حالی که لیپوپروتئین با چگالی بالا را افزایش داد.

در بخش مطالعات درون‌تنی، خرگوش‌ها در معرض غذای پرکلسترول قرار گرفتند و درمان با داروی کنترل (آتورواستاتین) و مشتق S3 به مدت ۳۰ روز انجام شد و پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کبد و کلیه و همچنین وضعیت بافت‌ها بررسی شدند. این مطالعه نشان داد مشتقات آتورواستاتین قادر به کاهش سطح کلسترول پلاسما با مهار فعالیت HMG-COA ردوکتاز هستند. در مقایسه با داروهای کنترل، مشتقات آتورواستاتین صنایع سبب مهار HMG-COA ردوکتاز در مطالعات آزمایشگاهی شدند. رژیم غذایی با کلسترول بالا در خرگوش‌ها سبب هیپرکلسترولمی شد که تیمار با ترکیب S3 سبب کاهش هیپرکلسترولمی شد. پس از ۳۰ روز، ترکیب S3 به‌طور قابل توجهی سطح کلسترول تام و لیپوپروتئین با چگالی پایین را کاهش داده، در حالی که لیپوپروتئین با چگالی بالا را افزایش داد.

ترکیب S3 به‌طور قابل توجهی سطوح APO-B، ABO-A و APO-B/APO-A را در مقایسه با گروه هیپرلیپیدمیک کاهش داد. تحقیقات قبلی نشان داد نسبت apoB/apoA₁ به عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده بروز CVD است [۱۲]. ApoB بیشتر لیپوپروتئین‌های بالقوه آتروژنیک، از جمله کلسترول بد یا لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم، لیپوپروتئین با چگالی پایین و لیپوپروتئین با چگالی بالا یافت می‌شود. لیپوپروتئین با چگالی پایین و کم (SdLDL) تقریباً ۹۰ درصد از کل apoB را تشکیل می‌دهد. علاوه بر این، تصور می‌شود که لیپوپروتئین با چگالی پایین و کم نسبت به ذرات بزرگ لیپوپروتئین با چگالی پایین آترواسکلروژیک‌تر است. apoA₁ آپولیپوپروتئین اصلی موجود در ذرات لیپوپروتئین با چگالی بالا است. در نتیجه، apoA₁ خواص ضد آتروژنیک را نشان می‌دهد [۱۳].

در مقایسه با لیپیدها و لیپوپروتئین‌های معمول، نسبت apoB/apoA₁ بهترین ریسک فاکتور مرتبط با لیپیدهاست. افزایش نسبت apoB/apoA₁ نشان‌دهنده افزایش احتمال رسوب در شریان‌ها و در نتیجه، آتروژنز است. نتایج افزایش نسبت apoB/apoA₁ در مطالعه حاضر با مطالعات قبلی هم‌خوانی داشتند [۱۴]. در یک مطالعه تصادفی، دوسوکور روی ۹ نمونه هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسریدمی نشان داد آتورواستاتین در غلظت ۲۰ میلی‌گرم در روز با کاهش قابل توجهی در مقادیر لیپوپروتئین با چگالی پایین و apoB-LDL-۱۰۰ همراه بوده است [۱۵].

آسیب به بافت‌ها باعث افزایش میزان آنزیم‌های کبدی در گردش خون می‌شود؛ بنابراین اندازه‌گیری سطح سرمی آنزیم‌ها یک بیومارکر مناسب برای تشخیص آسیب بافتی است. سطوح

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، ترکیب S3 را می‌توان یک داروی کاهش‌دهنده کلسترول بی‌خطر در نظر گرفت، زیرا درمان خرگوش‌های هیپرکلسترولمیک با S3 هیچ آسیب کبدی را نشان نداد. علاوه بر این، پس از ۳۰ روز درمان، مرگومیر خرگوش‌ها مشاهده نشد که نشان‌دهنده بی‌خطر بودن ترکیب آزمایشی است. این نتایج نشان داد ترکیب S3 به عنوان یک عامل ضد هیپرلیپیدمیک می‌تواند استفاده شود. استاتوز ساده مرحله اولیه کبد چرب است که باعث فیروز شدید، سیروز کریپتوزنیک، استئاتوهپاتیت و سرطان کبد می‌شود. هپاتوسیت‌ها و سلول‌های کوپفر بیشتر عناصر ساختاری بافت کبد را تشکیل می‌دهند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند حیوانات تغذیه‌شده با HFD تغییرات بافت‌شناسی شدیدی نشان می‌دهند که مشابه نتایج قبلی گزارش شده بود. این در حالی است که مصرف استاتین‌ها سبب کاهش این اثرات شده بودند [۱۹، ۲۰].

نتایج بافت‌شناسی کلیه نشان داد در گروه هیپرکلسترولمی گلوMEROL‌ها دچار آتروزی شده بودند که ترکیب S3 سبب کاهش این اثرات شده بود. جولو و همکاران در رت‌های هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسریدمی مشاهده کردند افزایش لیپیدهای پلاسما سبب آسیب پودوسیت همراه با آسیب سلول‌های توبول بینابینی، بدون تکثیر سلول‌های مزانشیال و در نهایت، آسیب کلیوی می‌شود [۲۱].

سامونلسون و همکاران در مطالعه‌ای روی ۷۳ فرد مبتلا به بیماری کلیوی غیر دیابتی دریافتند افزایش لیپوپروتئین با چگالی پایین، نرخ تغییر فیلتراسیون گلوMERولی را مستقل از پروتئین‌وری پیش‌بینی می‌کند [۲۲]. در مدل‌های حیوانی بیماری کلیوی، درمان با استاتین‌ها باعث کاهش پروتئین‌وری و بهبود آسیب پاتولوژیک می‌شود. همچنین استاتین‌ها سبب کاهش هیپرسلولیتی، از جمله ماکروفاژها، کاهش بیان مارکرهای التهابی (به عنوان مثال، اینترلوکین-۶، پروتئین جذب‌کننده شیمیایی مونوسیت-۱)، فاکتور رشد تبدیل‌کننده-b و مولکول چسبندگی داخل سلولی-۱) و کاهش فیبروز می‌شوند [۲۳-۲۵].

آسیب به بافت‌ها باعث افزایش میزان آنزیم‌های کبدی در گردش خون می‌شود؛ بنابراین اندازه‌گیری سطح سرمی آنزیم‌ها یک بیومارکر مناسب برای تشخیص آسیب بافتی است. سطوح

تشکر و قدردانی

از زحمات جناب آقای دکتر علی نوری و سرکار خانم دکتر هاجر سیروس که در این پروژه با بنده کمال همکاری را داشتند تشکر می‌کنم.

به نظر می‌رسد چندین سازوکار مولکولی، از جمله تولید گونه‌های فعال اکسیژن، آسیب اندامک‌های متعدد، آزادسازی عوامل پیش‌التهابی و آپوپتوز ناشی از چربی، سبب اختلال عملکرد سلولی و آسیب ناشی از تجمع لیپید در بخش‌های کلیه باشند [۸]. مطالعه اخیر نشان داده است رژیم غذایی پرچرب می‌تواند باعث اختلال در عملکرد سیستم لیزوزومی و تغییر متابولیسم لیپیدها شود که با تجمع کلسترول و فسفولیپید در سلول‌های اپیتلیال لوله‌های کلیه مشخص می‌شود. HMG-CoA ردوکتاز در مجاری جمع‌آوری‌کننده و در سلول‌های اپی تلیال لوله‌های پروگزیمال بیان می‌شود و بیان آن را تا حد زیادی با رژیم غذایی پرچرب افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده نقش بالقوه سلول‌های اپی تلیال در تنظیم کلسترول در کلیه است [۲۶].

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر در جهت تولید مشتقات جدید آتورواستاتین با حداقل عوارض جانبی متمرکز بود. ترکیب S3 نقش قابل توجهی در اثربخشی درمانی و کاهش سمیت کبدی و کلیوی نشان داد. نتایج نشان داد ترکیب S3 یک درمان مناسب برای هیپرلیپیدمی با محدودیت عوارض جانبی است. با این حال، تحقیقات بیشتری برای مشخص شدن سایر گروه‌های عاملی الکترون‌کشنده برای تولید مشتقات آتورواستاتین که به‌طور مؤثر HMG-CoA ردوکتاز را مهار کنند، نیاز است. این یافته‌ها می‌تواند بینش‌هایی را برای تحقیقات آینده در کاربردهای بالینی ارائه کند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

آزمایشات حیوانی مطابق با کمیسیون علوم زیستی مصوب کمیته اخلاقی دانشگاه نجف‌آباد مرجع شماره IR.IAU.NAJA-FABAD.REC.1398.125 انجام شد.

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت‌نویسندگان

مشارکت نویسندگان در این مقاله یکسان است.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

- [1] Han JB, Shu QH, Zhang YF, Yi YX. Predictive value of inflammation biomarkers in patients with portal vein thrombosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2021; 9(3):384-91. [DOI:10.1038/s41366-018-0020-6] [PMID] [PMCID]
- [2] Alarcon G, Roco J, Medina M, Medina A, Peral M, Jerez S. High fat diet-induced metabolically obese and normal weight rabbit model shows early vascular dysfunction: Mechanisms involved. *Int J Obes*. 2018; 42(9):1535-43. [DOI:10.1038/s41366-018-0020-6] [PMID]
- [3] Bonaterra GA, Bender K, Wilhelm B, Schwarzbach H, Metz S, Kelber O, et al. Effect of cholesterol re-supplementation and atorvastatin on plaque composition in the thoracic aorta of New Zealand white rabbits. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20(1):420. [DOI:10.1186/s12872-020-01703-x] [PMID]
- [4] Dong J, Yang S, Zhuang Q, Sun J, Wei P, Zhao X, et al. The associations of lipid profiles with cardiovascular diseases and death in a 10-year prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:745539. [DOI:10.3389/fcvm.2021.745539] [PMID]
- [5] Gesto DS, Pereira CMS, Cerqueira NMFS, Sousa SF. An atomic-level perspective of HMG-CoA-reductase: The target enzyme to treat hypercholesterolemia. *Molecules*. 2020; 25(17):3891. [DOI:10.3390/molecules25173891] [PMID]
- [6] Komukai K, Kubo T, Kitabata H, Matsuo Y, Ozaki Y, Takarada S, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: The EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(21):2207-17. [DOI:10.1016/j.jacc.2014.08.045] [PMID]
- [7] Schonewille M, de Boer JF, Mele L, Wolters H, Bloks VW, Wolters JC, et al. Statins increase hepatic cholesterol synthesis and stimulate fecal cholesterol elimination in mice. *J Lipid Res*. 2016; 57(8):1455-64. [DOI:10.1194/jlr.M067488] [PMID]
- [8] Bobulescu IA. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19(4):393-402. [DOI:10.1097/MNH.0b013e32833aa4ac] [PMID]
- [9] Heravi MM, Zadsirjan V, Saedi P, Momeni T. Applications of friedel-crafts reactions in total synthesis of natural products. *RSC Adv*. 2018; 8(70):40061-3. [DOI:10.1039/C8RA07325B] [PMID]
- [10] Vernon H, Wehrle CJ, Sampson K, Alia V, Kasi A. Anatomy, abdomen and pelvis: Liver. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. [Link]
- [11] Vogel AI, Furniss BS, Smith PW, Tatchell AR. Vogel's textbook of practical organic chemistry, including qualitative organic analysis. Wilmington: Longman; 1986. [Link]
- [12] Lu M, Lu Q, Zhang Y, Tian G. ApoB/apoA1 is an effective predictor of coronary heart disease risk in overweight and obesity. *J Biomed Res*. 2011; 25(4):266-73. [DOI:10.1016/S1674-8301(11)60036-5] [PMID]
- [13] Kaneva AM, Potositsyna NN, Bojko ER, Odland JØ. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. *Dis Markers*. 2015; 2015:591454. [DOI:10.1155/2015/591454] [PMID]
- [14] Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park JG, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of apolipoprotein B-containing lipoproteins and risk of myocardial infarction in individuals with and without atherosclerosis: Distinguishing between particle concentration, type, and content. *JAMA Cardiol*. 2022; 7(3):250-6. [DOI:10.1001/jamacardio.2021.5083] [PMID]
- [15] Zhan X, Chen Y, Yan C, Liu S, Deng L, Yang Y, et al. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and mortality among incident peritoneal dialysis patients. *Lipids Health Dis*. 2018; 17(1):117. [DOI:10.1186/s12944-018-0771-z] [PMID]
- [16] Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *CMAJ*. 2005; 172(3):367-79. [DOI:10.1503/cmaj.1040752] [PMID]
- [17] Jeong WI, Jeong DH, Do SH, Kim YK, Park HY, Kwon OD, et al. Mild hepatic fibrosis in cholesterol and sodium cholate diet-fed rats. *J Vet Med Sci*. 2005; 67(3):235-42. [DOI:10.1292/jvms.67.235] [PMID]
- [18] Basaranoglu M, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease: Clinical features and pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 2(4):282-91. [PMID] [PMCID]
- [19] Abo-Zalam HB, El-Denshary ES, Abdelsalam RM, Khalil IA, Khattab MM, Hamzawy MA. Therapeutic advancement of simvastatin-loaded solid lipid nanoparticles (SV-SLNs) in treatment of hyperlipidemia and attenuating hepatotoxicity, myopathy and apoptosis: Comprehensive study. *Biomed Pharmacother*. 2021; 139:111494. [DOI:10.1016/j.biopha.2021.111494] [PMID]
- [20] Gao M, Ma Y, Liu D. High-fat diet-induced adiposity, adipose inflammation, hepatic steatosis and hyperinsulinemia in outbred CD-1 mice. *Plos One*. 2015; 10(3):e0119784. [DOI:10.1371/journal.pone.0119784] [PMID]
- [21] Joles JA, Kunter U, Janssen U, Kriz W, Rabelink TJ, Koomans HA, et al. Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(4):669-83. [DOI:10.1681/ASN.V114669] [PMID]
- [22] Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(9):1908-15. [DOI:10.1093/ndt/12.9.1908] [PMID]
- [23] Li C, Lim SW, Choi BS, Lee SH, Cha JH, Kim IS, et al. Inhibitory effect of pravastatin on transforming growth factor-beta1-inducible gene h3 expression in a rat model of chronic cyclosporine nephropathy. *Am J Nephrol*. 2005; 25(6):611-20. [DOI:10.1159/000089905] [PMID]
- [24] Li C, Yang CW, Park JH, Lim SW, Sun BK, Jung JY, et al. Pravastatin treatment attenuates interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 286(1):F46-57. [DOI:10.1152/ajprenal.00428.2002] [PMID]
- [25] Sun BK, Li C, Lim SW, Choi BS, Lee SH, Kim IS, et al. Blockade of angiotensin II with losartan attenuates transforming growth factor-beta1 inducible gene-h3 (betaig-h3) expression in a model of chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Nephron Exp Nephrol*. 2005; 99(1):e9-16. [DOI:10.1159/000081793] [PMID]



- [26] Declèves AE, Zolkipli Z, Satriano J, Wang L, Nakayama T, Rogac M, et al. Regulation of lipid accumulation by AMP-activated kinase [corrected] in high fat diet-induced kidney injury. *Kidney Int.* 2014; 85(3):611-23. [\[DOI:10.1038/ki.2013.462\]](https://doi.org/10.1038/ki.2013.462) [\[PMID\]](#)