Original Article

Effect of Vitamin B5 on Liver Enzyme Levels in Bile Duct Ligation Cholestatic Rat Model

Fatemeh Sadat Emami[1], Akram Eidi[1*], Pejman Mortazavi[2], Ahmad Asghari[3]

[1]Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

[2]Department of Pathobiology, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

[3]Department of Veterinary Clinical Sciences, Faculty of Specialized Veterinary Sciences, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

[*]Corresponding Author:
Akram Eidi, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email: eidi@srbiau.ac.ir,

Received: 11 Oct, 2015

Accepted: 9 Feb, 2016

Abstract

Background and Objectives: Accumulation of toxic bile salts in a bile duct ligation (BDL) animal model plays a pivotal role in the induction of liver fibrosis. Vitamin B_5 is an essential nutrient, which acts as a cofactor in many detoxification system enzymes. In the present research, the antifibrotic effect of vitamin B_5 was investigated on liver cholestasis induced by BDL in rats.

Methods: In this experimental study, 72 male Wistar rats were divided into 9 groups: Control, sham-operated, vitamin B_5 (5, 50, and 100mg/kg bw), BDL, and BDL+vitamin B_5 (5, 50, and 100mg/kg bw). After BDL, rats were given vitamin B_5 via intragastric gavage for 28 consecutive days. At the end of the experiment, blood was collected from heart and activity of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP) enzymes, were measured. The data were analyzed using one-way ANOVA test.

Results: In the BDL animals, the serum activities of AST, ALT, and ALP significantly increased ($p<0.001$). Treatment of BDL rats with vitamin B_5 significantly attenuated these changes.

Conclusion: The results of this study indicated that vitamin B5 has hepatoprotective and antifibrotic effects in the cholestatic liver, which is likely due to the antioxidative and free radical scavenging effects of this vitamin.

Keywords: Cholestatic; Liver; Rat; Pantothenic acid.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دهم، شماره دهم، دی ۹۵
صفحه ۱۷ الی ۲۴

مقاله پژوهشی
(Original Article)

اثر ویتامین B_5 بر سطوح آنزیم‌های کبدی در رت‌های کولستاتیک مدل انسداد مجرای صفراوی

فاطمه سادات امامی[۱]، اکرم عیدی[۱*]، پژمان مرتضوی[۲]، احمد اصغری[۳]

[۱]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

[۲]گروه پاتوبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

[۳]گروه علوم درمانگاهی دامپزشکی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
اکرم عیدی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
eidi@srbiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۱/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: تجمع نمک‌های سمی صفراوی در مدل حیوانات با انسداد مجرای صفراوی (Bile Duct Ligation, BDL)، نقشی اساسی در القای فیبروز کبدی دارد. ویتامین B5 ماده مغذی ضروری است که به‌عنوان کوفاکتور در بسیاری از آنزیم‌های سیستم مسمومیت‌زدایی عمل می‌کند. در تحقیق حاضر، اثر آنتی‌فیبروتیک ویتامین B5 در کولستاز کبدی القاشده توسط BDL در موش‌های صحرایی بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۷۲ موش نر نژاد ویستار به ۹ گروه شامل: گروه‌های کنترل، جراحی شاهد، ویتامین B5 (۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)، BDL و BDL + ویتامین B5 (۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) تقسیم شدند. موش‌ها پس از انجام BDL، به مدت ۲۸ روز متوالی از طریق گاواژ داخل معده‌ای، ویتامین B5 را دریافت کردند. در پایان آزمایش، خون از قلب حیوانات، جمع‌آوری و فعالیت آنزیم‌های آسپارتات آمینو ترانسفراز (AST)، آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آلکالین فسفاتاز (ALP) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه تحلیل شدند.

یافته‌ها: در حیوانات با انسداد مجرای صفراوی، میزان فعالیت AST، ALT و ALP سرم، افزایش معنی‌داری یافت ($p<۰/۰۰۱$). تیمار موش‌های BDL شده با ویتامین B5، به‌صورت معنی‌داری موجب تخفیف این تغییرات گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد ویتامین B5 دارای اثرات محافظت کبدی و آنتی‌فیبروتیک در کبد کولستاتیک است که احتمالاً در نتیجه اثرات آنتی‌اکسیداتیو و جاروکننده رادیکال آزاد این ویتامین می‌باشد.

کلید واژه‌ها: کولستاتیک؛ کبد؛ موش صحرایی؛ اسید پنتوتنیک.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Emami FS, Eidi A, Mortazavi P, Asghari A. Effect of Vitamin B5 on liver enzyme levels in bile duct ligation cholestatic rat model. Qom Univ Med Sci J 2016;10(10):17-24. [Full Text in Persian]

مقدمه

کولستاز ناشی از اختلال در جریان صفرا می‌باشد و از نظر مورفولوژی با تجمع صفرا در سلول‌های کبدی و مجاری صفراوی مشخص می‌گردد. درصورت تجمع فرآورده‌های ترشحی به‌صورت طبیعی در خون، کولستاز ایجاد می‌شود. کولستاز به‌عنوان آسیب کبدی، قادر به القای فیبروز کبدی نیز می‌باشد. روند ایجاد آسیب اولیه می‌تواند در نتیجه سیروز کبدی ایجاد گردد که در این حالت ساختار بنیانی واحدهای عملکردی کبد به‌نحوی تخریب می‌شوند که جریان خون به داخل کبد سرازیر و فعالیت کبد را مختل می‌کند (۱). تجمع درون کبدی اسیدهای صفراوی سمی‌شده در حالت کولستاتیک باعث آپوپتوز هپاتوسیت و در نهایت، فیبروز صفرا و سیروز می‌شود. همچنین استرس اکسیداتیو، نقش مهمی در مرگ سلولی ایفا کرده و با پیشرفت آسیب کولستاتیک کبدی همراه است. اسیدهای صفراوی هیدروفوب، تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر را در هپاتوسیت‌ها و میتوکندری کبدی تحریک می‌کنند (۲). تخریب ماتریکس نیز اهمیت زیادی در فیبروژنز دارد، اما اطلاعات بسیار اندکی در مورد منشأ سلولی دقیق و تنظیم در کبد آسیب‌دیده موجود است (۵-۳). عوارض کولستاز مستقیم یا غیرمستقیم با کاهش جریان صفرا در ارتباط بوده و بازتاب آن با احتباس مواد وابسته به ترشح صفرا، کاهش تحویل اسیدهای صفراوی به روده و در نتیجه سوءجذب چربی، ویتامین‌های محلول در چربی و صدمه پیش‌رونده هپاتوسلولار همراه است (۶). اولین گام در تشخیص آسیب کبدی، ارزیابی آنزیم‌های شاخص کبدی در خون است که این آنزیم‌ها تحت شرایط عادی، درون سلول‌های کبدی وجود دارند.

شاخص‌ترین آنزیم‌های کبدی: آسپارتات آمینو ترانسفراز (Aspartate aminotransferase, AST) و آلانین آمینو ترانسفراز (Alanine aminotransferase, ALT) می‌باشد. آمینوترانسفرازها با کاتالیز واکنش‌های شیمیایی در سلول‌ها، در تأمین اسیدهای آمینه ضروری و نیمه‌ضروری برای بافت‌های بدن نقش دارند. آنزیم AST در سیتوپلاسم و میتوکندری سلول‌های قلب، کبد و عضلات وجود دارد. درصورت بروز ضایعه در بافت‌های فوق، میزان AST سرم افزایش می‌یابد.

آنزیم ALT نیز همانند AST، توزیع گسترده‌ای در بافت‌ها دارد، ولی میزان آن به‌مراتب از AST کمتر است. میزان ALT در هپاتیت ویروسی و یا سایر ضایعات حاد کبدی به‌صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد (۷). آنزیم دیگر مهم کبدی، آنزیم آلکالین فسفاتاز (Alkaline Phosphates, ALP) است. این آنزیم از خانواده آلکالین فسفاتازها بوده و با هیدرولیز فنیل فسفات آن را به فنل و یون فسفات تبدیل می‌کند. در افراد بالغ، آنزیم موجود در سرم منشأ کبدی داشته و اندازه‌گیری آن در چنین بیماری‌هایی دارای اهمیت است (۸).

ویتامین B_5 (اسید پنتوتنیک)؛ ویتامین محلول در آب با ویژگی آنتی‌اکسیدانی است. فرم CoA نیزغالب‌ترین شکل این ویتامین در بافت‌های مختلف، به‌خصوص کبد، آدرنال، کلیه، مغز، قلب و بیضه‌ها می‌باشد (۹). ویتامین B_5 به این فرم وارد چرخه کربن شده و تولید انرژی می‌کند، همچنین ویتامین B_5 در سنتز اسیدهای چرب و یا کلسترول، استیلاسیون الکل‌ها، آمین‌ها، آمینواسیدها نقش دارد (۱۱،۱۰). علاوه بر این، ویتامین B_5 به تولید ویتامین D کمک کرده و باعث بهبود سریع‌تر زخم‌ها می‌شود (۱۲). علائم کمبود ویتامین B_5 به‌صورت عوارض پوستی، کبدی، همچنین بروز اختلال در عملکرد آدرنال و سیستم عصبی پدیدار می‌شود (۱۳)، درحالی‌که اثرات جانبی قابل‌ملاحظه‌ای در زمان مصرف بالای آن؛ حتی در سطوح بالاتر از ۱۰ گرم در روز گزارش نشده است (۱۴).

با توجه به اهمیت بیماری کولستاز، یافتن درمانی مناسب مهم است. در مطالعه حاضر تعیین اثر تیمار ویتامین B_5 بر سطوح آنزیم‌های شاخص کبدی در فیبروز کبد کولستاتیک در رت‌های مدل انسداد مجرای صفراوی (Bile Duct Ligation, BDL) بررسی گردید.

روش بررسی

در این تحقیق تجربی، از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (با وزن حدود ۲۰۰-۱۸۰ گرم و میانگین سنی ۱۲-۱۰ هفته) استفاده شد. موش‌ها از بخش تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهران تهیه شدند. تمامی حیوانات تحت شرایط محیطی استاندارد (دمای ۲±۲۲ درجه سانتیگراد، چرخه

روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعت، رطوبت ۲±۵۶٪ و نور کافی)، نوع جیره غذایی و تعداد دفعات غذای یکسان نگهداری شدند. موش‌ها با استفاده از پلت آماده مخصوص حیوانات آزمایشگاهی (خوراک دام پارس، ایران) تغذیه شدند و آب نیز به‌صورت آزاد در اختیار آنها قرار گرفت. پروتکل این مطالعه مطابق اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته‌های بین‌المللی حمایت از حقوق حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (۱۵). با شروع دوره آزمایش، وزن بدن یک‌بار در هفته، اندازه‌گیری و ثبت گردید.

در این مطالعه، تعداد ۷۲ سر موش به ۹ گروه ۸ تایی، به شرح زیر تقسیم شدند: گروه اول (کنترل): حیوانات این گروه بدون جراحی بوده و روزانه ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر را به‌صورت گاواژ دریافت کردند. گروه دوم (Sham-Operated): حیوانات این گروه جراحی شدند، اما بر روی آنها BDL انجام نشد و روزانه ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت گاواژ دریافت کردند.

گروه سوم (BDL): بر روی حیوانات این گروه جراحی همراه با BDL انجام گرفت و روزانه ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت گاواژ دریافت کردند.

گروه‌های چهارم تا ششم (BDL تجربی): بر روی حیوانات، جراحی همراه با BDL انجام شد و روزانه به ترتیب با ویتامین B_5 (دوزهای ۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) به‌صورت گاواژ تیمار شدند (۱۷).

گروه‌های هفتم تا نهم (سالم تجربی): حیوانات بدون جراحی و سالم بوده و روزانه حیوانات به ترتیب با ویتامین B_5 (دوزهای ۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) به‌صورت گاواژ تیمار شدند. گروه‌ها در ۹ قفس قرار داده شدند و طول دوره آزمایش ۲۸ روز بود (۱۶).

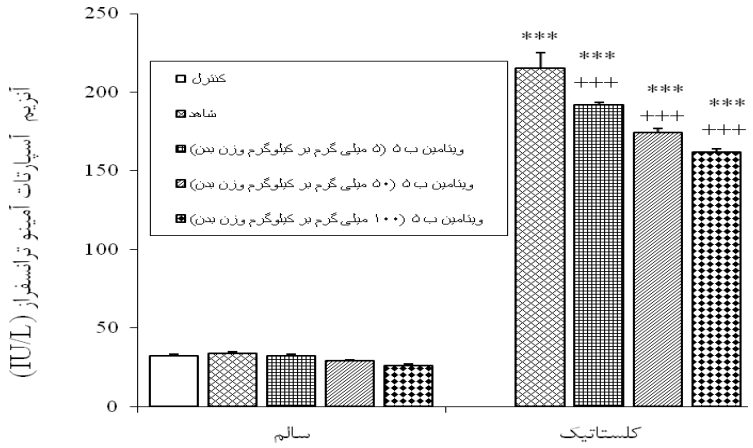
ابتدا حیوانات با تزریق درون صفاقی کتامین هیدروکلراید (۶۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند، سپس موهای ناحیه میانی شکم کاملاً تراشیده و بعد از ضدعفونی کردن پوست شکم با استفاده از الکل ۷۰ درجه، حفره شکمی در ۳ لایه (پوست، عضله و صفاق) برش زده شد. انسداد مجرای صفراوی به روش استاندارد BDL انجام گرفت (۱۸)؛ بدین صورت‌که پس از بیهوش کردن حیوان و آماده‌سازی موضع عمل، بخش میانی حفره شکمی، باز و مجرای صفراوی عمومی، شناسایی و در دو قسمت (اولی دقیقاً زیر تقاطع مجرای کبدی و دومی قبل از ورودی مجرای پانکراس) به‌وسیله نخ بخیه ابریشمی ۰-۴ مسدود و سپس مجرای صفراوی از بین این دو نقطه قطع گردید. در ادامه، ۲ میلی‌لیتر سالین استریل گرم به داخل محوطه بطنی ریخته شد و سپس با دقت، لایه‌های شکمی و پوست با نخ ویکریل (نخ بخیه قابل‌جذب سنتتیک) و نایلون ۴-۰ بخیه گردید. موش‌های گروه شم نیز همانند گروه BDL، تحت بیهوشی کامل قرار گرفته و بخش میانی حفره شکمی در ۳ لایه (پوست، عضله و صفاق) برش خورد و بدون ایجاد انسداد مجرای صفراوی، لایه‌های شکمی با نخ بخیه دوخته شدند. برای جلوگیری از جویده شدن نخ‌های بخیه توسط حیوانات بر روی موضع، از اسپری اکسی‌تتراسایکلین استفاده گردید. حیوانات پس از به هوش‌آمدن کامل، به قفس مخصوص نگهداری منتقل شدند. ۲ روز بعد از انجام عمل جراحی، تغییر رنگ ادرار حیوانات، همچنین تغییر رنگ گوش‌های آنها به طرف رنگ زرد، نشان‌دهنده موفقیت عمل جراحی کولستاز بود. پس از طول دوره آزمایش (۲۸ روز)، حیوانات به مدت ۱۲ ساعت، ناشتا نگهداری شدند، سپس با دی اتیل اتر، بیهوش و خونگیری از بطن قلب آنها انجام گرفت. سپس نمونه‌های خون، سانتریفوژ و سرم به‌دست‌آمده جهت اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم‌های AST، ALT و ALP به کار رفت.

داده‌ها با استفاده از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی تحلیل شدند. نتایج به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد ارائه گردید. سطح معنی‌داری، $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

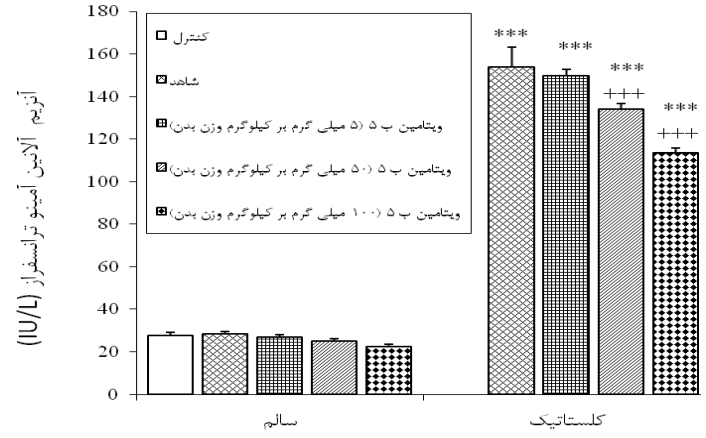
یافته‌ها

در میزان آنزیم‌های AST، ALT و ALP در گروه‌های حیوانات سالم تیمارشده با ویتامین B_5 (دوزهای ۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) در مقایسه با گروه کنترل سالم، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودارهای شماره ۳-۱، جدول). افزایش معنی‌داری در میزان آنزیم‌های AST، ALT و ALP در حیوانات جراحی‌شده BDL با گروه کنترل سالم دیده شد (نمودارهای شماره ۳-۱، جدول).

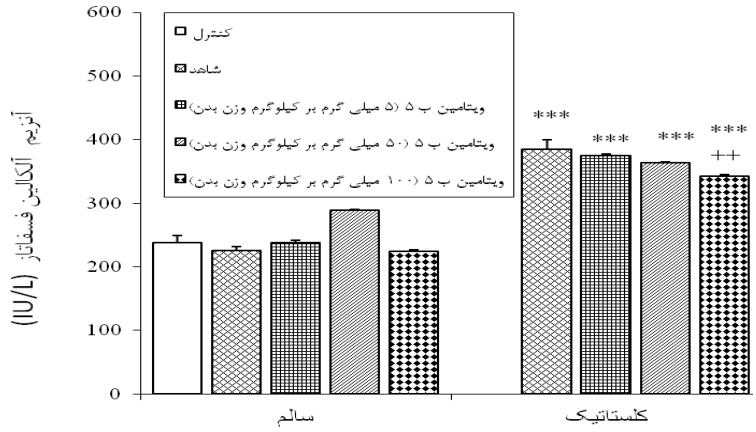
همچنین در میزان آنزیم AST بین گروه جراحی‌شده و دریافت‌کننده ویتامین B_5 (در دوزهای ۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) با گروه کنترل BDLشده، کاهش معنی‌داری وجود داشت (نمودار شماره ۱، جدول). در میزان آنزیم ALT بین گروه BDL و دریافت‌کننده ویتامین B_5 (دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) با گروه کنترل BDLشده، کاهش معنی‌داری وجود داشت، اما دوز ۵ میلی‌گرم برکیلوگرم، بی‌تأثیر بود (نمودار شماره ۲، جدول). در میزان آنزیم ALP بین گروه BDL و دریافت‌کننده ویتامین B_5 (دوز ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) با گروه کنترل BDL نیز کاهش معنی‌داری وجود داشت، اما دوزهای ۵ و ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم، بی‌تأثیر بودند (نمودار شماره ۳، جدول).



نمودار شماره ۱: تأثیر تیمار خوراکی ویتامین B_5 بر فعالیت آنزیم AST سرمی در موش‌های صحرایی سالم و BDL.
هر ستون میانگین ± خطای استاندارد (Mean ± S.E.M) را نشان می‌دهد. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد.
$p<۰/۰۰۱$ * اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p<۰/۰۰۱$ +++ اختلاف از گروه کنترل BDL را نشان می‌دهد.**



نمودار شماره ۲: تأثیر تیمار خوراکی ویتامین B_5 بر فعالیت آنزیم ALT سرمی در موش‌های صحرایی سالم و BDL.
هر ستون میانگین ± خطای استاندارد (Mean ± S.E.M) را نشان می‌دهد. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد.
$p<۰/۰۰۱$ * اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p<۰/۰۰۱$ +++ اختلاف از گروه کنترل BDL را نشان می‌دهد.**



نمودار شماره ۳: تأثیر تیمار خوراکی ویتامین B_5 بر فعالیت آنزیم ALP سرمی در موش‌های صحرایی سالم و BDL.
هر ستون میانگین ± خطای استاندارد (Mean ± S.E.M) را نشان می‌دهد. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد.
p<۰/۰۰۱ * اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. p<۰/۰۱ ++ اختلاف از گروه کنترل BDL را نشان می‌دهد.**

جدول: تأثیر تیمار خوراکی ویتامین B_5 بر فعالیت آنزیم‌های AST، ALT و ALP سرمی در موش‌های صحرایی سالم و BDL*

گروه‌ها		آنزیم‌ها AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)
کنترل سالم		۳۲/۱۶ ± ۱/۲۵	۲۷/۶۶ ± ۱/۶۷	۲۳۸/۱۰ ±۱۰/۷۲
کنترل شاهد		۳۳/۵ ± ۱/۳۴	۲۸/۳۳ ± ۱/۰۵	۲۲۵/۰۴ ± ۶/۸۹
ویتامین B_5 (میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)	۵	۳۲/۳۳ ± ۱/۱۵	۲۷/۰۰ ± ۱/۰۶	۲۳۷/۳۳ ± ۳/۹۷
	۵۰	۲۸/۸۳ ± ۰/۹۸	۲۵/۱۶ ± ۱/۱۴	۲۸۸/۳۳ ± ۲/۳۶
	۱۰۰	۲۶/۱۶ ± ۰/۹۱	۲۲/۳۳ ± ۱/۱۵	۲۲۴/۵۰ ± ۲/۳۱
کنترل BDL		۲۱۵/۳۳ ± ۹/۷۱ ***	۱۵۴/۰۰ ± ۹/۰۲ ***	۳۸۵/۰۰ ± ۱۴/۵۳ ***
BDL + ویتامین B_5 (میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)	۵	۱۹۲/۰۰ ± ۱/۷۱ ***+++	۱۴۹/۶۶ ± ۳/۱۱ ***	۳۷۵/۱۶ ± ۱/۷۹ ***
	۵۰	۱۷۴/۵۰ ± ۲/۳۰ ***+++	۱۳۴/۱۶ ± ۲/۷۰ ***+++	۳۶۳/۰۹ ± ۲/۲۳ ***
	۱۰۰	۱۶۱/۶۶ ± ۲/۱۱ ***+++	۱۱۳/۵۰ ± ۲/۳۶ ***+++	۳۴۲/۰۰ ± ۲/۷۸ ***++

***نتایج به‌صورت Mean ±S.E.M ارائه شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد.**
p<۰/۰۰۱ * اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. p<۰/۰۰۱ +++، p<۰/۰۱ ++ اختلاف از گروه کنترل BDL را نشان می‌دهد.**

بحث

اختلال در جریان صفرا در هر نقطه از مجرای صفراوی، منجر به تجمع صفرا در سلول‌های کبدی، مجاری صفراوی و ایجاد کولستاز می‌شود (۱). آنزیم‌های کبدی تحت شرایط عادی، درون سلول‌های کبدی وجود دارند، اما زمانی‌که کبد آسیب می‌بیند این آنزیم‌ها وارد جریان خون می‌شوند (۱۸). همچنین کولستاز منجر به تجمع درون کبدی اسیدهای صفراوی سمی‌شده که این تجمع باعث آپوپتوز هپاتوسیت‌ها می‌گردد. تحقیقات نشان داده است غلظت‌های بالای اسیدهای صفراوی هیدروفوب با نکروز در هپاتوسیت‌های تازه جداشده و تازه کشت‌شده در ارتباط است. این ارتباط تخریب غشای پلاسمایی و آزادسازی سیتوزولی آنزیم‌ها را در کولستاز توجیه می‌کند. همچنین استرس اکسیداتیو، نقش مهمی در مرگ سلولی ایفا کرده و با پیشرفت آسیب کولستاتیک کبدی مرتبط است. اسیدهای صفراوی هیدروفوب، تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر را در هپاتوسیت‌ها و میتوکندری کبدی تحریک می‌کنند. Russo و همکاران (سال ۲۰۱۱) عنوان کردند اسیدهای صفراوی هیدروفوب به‌صورت درون سلولی در طی کولستاز، تجمع و با انتقال الکترون به‌صورت طبیعی تداخل کرده که فعالیت کمپلکس‌های تنفسی I و II را مهار می‌کنند (۱۹).

در مطالعه حاضر، BDL باعث افزایش معنی‌داری در میزان فعالیت سرمی آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP گردید.

آسیب به هپاتوسیت‌ها باعث تغییر در عملکردهای انتقالی، همچنین تغییر در نفوذپذیری غشای این سلول‌ها شده و در نهایت، نشت آنزیم‌ها را از سلول‌ها درپی خواهد داشت که این آزادسازی آنزیمی به درون جریان خون منجر به آسیب‌های بیشتر به سلول‌های کبدی می‌شود (۲۰). براساس نتایج تحقیق حاضر، تیمار ویتامین B5 به‌صورت معنی‌داری موجب کاهش میزان فعالیت آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP شده و میزان فعالیت آنها را به سمت مقادیر طبیعی سوق می‌دهد. تیمار ویتامین B5 بر میزان فعالیت آنزیم‌های ALT، AST و ALP در سرم رت‌ها با آسیب کبدی به‌وسیله تتراکلریدکربن نشان داد تیمار خوراکی این ویتامین موجب بازگرداندن سطوح آنزیم‌ها تا مقادیر طبیعی می‌شود (۱۷).

تحقیقات نشان می‌دهد پنتوتنیک اسید به حذف گونه‌های واکنشگر اکسیژن (Reactive Oxygen Species, ROS) و در نتیجه جلوگیری از آپوپتوز هپاتوسیت‌ها کمک می‌کند، لذا پنتوتنیک اسید و بعضی از مشتقات آن، فاکتورهایی ارزشمند در درمان بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو به شمار می‌روند (۲۱). ویتامین B_5 احتمالاً با نقش آنتی‌اکسیدانی خود با کاهش رادیکال‌های آزاد تولیدشده در نتیجه کولستاز، به کاهش استرس اکسیداتیو حاصل از این شرایط کمک می‌کند. افزایش مشاهده‌شده در گلوتاتیون بعد از تیمار پنتوتنیک اسید می‌تواند نتیجه کاهش در شکست باندهای دی‌سولفیدی در گلوتاتیون‌های متصل به پروتئین و آزادسازی آنها باشد (۲۲). گزارش شده است پنتوتنیک اسید و ترکیبات نزدیک به آن، با افزایش سطح درون سلولی کوآنزیم A (CoA)، سلول‌های توموری آسیت ارلیخ (Ehrlich) را علیه آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن محافظت می‌کنند. همچنین کوآنزیم A، نقش خود را با کاهش میزان پراکسیداسیون لیپیدها و کمک به مکانیسم‌های بازسازی، به‌ویژه سنتز فسفولیپیدها ایفا می‌کند (۲۳). احتمالاً ویتامین B_5 خود موجب افزایش پایداری و تثبیت غشای سلول‌های کبدی شده و از این طریق از نشت آنزیم‌های کبدی به داخل خون جلوگیری می‌کند، لذا موجب کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی در سرم می‌شود.

در مطالعه حاضر مشخص گردید پنتوتنیک اسید با جمع‌آوری، حذف رادیکال‌های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو، مانع از آسیب به غشای پلاسمایی هپاتوسیت‌ها شده و به‌عنوان یک عامل مؤثر در بهبود آسیب‌های کبدی عمل می‌کند، لذا می‌توان این ماده را کاندیدی مناسب برای درمان بیماری‌های کبدی و سایر بیماری‌های اکسیداتیو در نظر گرفت.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد ویتامین B_5 در بهبود عوارض ناشی از انسداد صفرا در موش‌های نر نژاد ویستار، مؤثر عمل می‌کند و سطوح سرمی فاکتورهای آنزیمی نظیر AST، ALT و ALP نیز در گروه BDL، افزایش و بعد از تیمار با ویتامین B_5، کاهش می‌یابند. بنابراین، ویتامین B_5 علاوه بر عدم ایجاد مسمومیت، به شکل مؤثری در بهبود علائم کولستاز کبدی موفق عمل کرده و می‌تواند به‌عنوان کاندیدی مناسب برای ساخت داروی مؤثر بر درمان کولستاز کبدی معرفی گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات می‌باشد.

References:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51(2):237-67.

2. Cameron GR, Oakley CL. Ligation of the common bile duct. J Pathol Bacteriol 1932;35(5):769-98.

3. Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M. The progression of liver fibrosis is related with over expression of the mir. PLoS One 2011;6(1):e16081.

4. Vickers AE, Saulnier M, Cruz E, Merema MT, Rose K, Bentley P, et al. Organ slice viability extended for pathway characterization: An in vitro model to investigate fibrosis. Toxicol Sci 2004;82(2):534-44.

5. Bueno MR, Daneri A, Armendariz Borunda J. Cholestasis- induced fibrosis is reduced by interferon alpha-2a and is associated with elevated liver metalloprotease activity. J Hepatol 2000;33(6):915-25.

6. Reuben A. Pearls of pathology. Hepatology 2003;37(3):715-8.

7. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. Medicina (Kaunas) 2006;42(2):98-106.

8. Gaddi A, Descovich GC, Noseda G, Fragiacomo C, Colombo L, Craveri A, et al. Controlled evaluation of pantethine, a natural hypolipidemic compound, in patients with different forms of hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis 1984;50(1):73-83.

9. Burtis E, Ashwood R. Pantothenic acid (Vitamin-B5), dexpanthenol. Natural Standard Research Collaboration. National Library Med 2007;315-25.

10. Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level. 4th ed. New York: John Wiley & Sons; 2006. p. 52-7.

11. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced nutrition and human metabolism. 5th ed. Wadsworth Publishing; 2008. p. 101-11.

12. Angelico M, Pinto G. Pantethine monograph. Altern Med Rev 2010;15(3):279-82.

13. Shils ME, Shike M. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 462-7.

14. Hendler SS, Rorvik D. PDR for nutritional supplements. 2nd ed. New York: PDR Network; 2008. p. 302-6.

15. National Institutes of Health. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

16. Eshraghi T, Eidi A, Mortazavi P, Asghari A, Tavangar SM. Magnesium protects against bile duct ligation-induced liver injury in male Wistar rats. Magnes Res 2015;28(1):32-45.

17. Eidi A, Mortazavi P, Ebrahim Tehrani M, Haeri Rohani A, Safi Sh. Hepatoprotective effects of pantothenic acid on carbon tetrachloride-induced toxicity in rats. EXCLI J 2012;11:748-59.

18. Thapa BR, Walia A. Liver Function Tests and their Interpretation. Indian J Pediatr 2007;74(7):663-71.

19. Russo P, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, et al. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9(4):357-62.

20. Zimmerman HJ, Seeff LB. Enzymes in hepatic disease. In: Goodley EL, editor. Diagnostic Enzymology. Philadelphia: Lea and Febiger; 1970. p. 1-38.

21. Slyshenkov VS, Piwocka K, Sikora E, Wojtczak L. Pantothenic acid protects Jurkat cells against ultraviolet light-induced apoptosis. Free Radic Biol Med 2001;30(11):1303-10.

22. Slyshenkov VS, Omelyanchik SN, Moiseenok AG, Trebukhina RV, Wojtczak L. Pantothenol protects rats against some deleterious effects of gamma radiation. Free Radic Biol Med 1998;24(6):894-9.

23. Slyshenkov VS, Rakowska M, Wojtczak L. Protective effect of pantothenic acid and related compounds against permeabilization of Ehrlich ascites tumor cells by digitonin. Acta Biochim Polon 1996;43(2):407-10.