

بررسی اثر رزوواستاتین بر معیارهای التهابی و اکسیداتیو در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی آسمی مبتلا به هایپرلیپیدمی

سعیده سعادت^{۱*}، محمدحسین بسکابادی^۲

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سعیده سعادت: saadat_1987@yahoo.com

چکیده

هدف: آسم یک بیماری التهابی است و هایپرکلسترولمی می‌تواند از طریق مکانیسم‌های التهابی در مجاری تنفسی باعث افزایش خطر ابتلا به آسم شود. در این مطالعه اثر رزوواستاتین بر موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به آسم تجربی، هایپرلیپیدمی، و آسم توأم با هایپرلیپیدمی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: هایپرلیپیدمی توسط رژیم غذایی معمولی همراه با آب آشامیدنی محتوی فروکتوز ۱۰٪ و اتانول ۱۰٪ به مدت ۹ هفته، و آسم تجربی توسط تزریق داخل صفاقی و استنشاق اوالبومین به مدت ۳ هفته ایجاد شد. معیارهای التهابی و اکسیداتیو و تغییرات پاتولوژیکی ریه در گروه‌های کنترل، آسمی، هایپرلیپیدمی، هایپرلیپیدمی-آسمی، و گروه‌های آسمی، هایپرلیپیدمی، و هایپرلیپیدمی-آسمی درمان شده با رزوواستاتین (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی، ۳ هفته) بررسی شد.

یافته‌ها: رژیم هایپرلیپیدمی موجب افزایش چربی خون، عدم تعادل اکسیدان-آنتمیکسیدان، و افزایش سطوح اینترلوکین-۴ و اینترفرون-گاما شد ($p < 0.05$). القای آسم موجب افزایش پاسخ‌دهی عضله صاف نای به متاکولین و اوالبومین، تعداد کل و انواع گلbul‌های سفید، سطوح استرس اکسیدانتیو، اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۷، کاهش سطح اینترفرون گاما، کاهش نسبت Th1/Th2 و تغییرات آسیب‌شناسی ریه شد ($p < 0.05$). رزوواستاتین علاوه بر کاهش چربی خون، موجب انحراف منحنی غلظت-پاسخ به سمت راست، افزایش مقدار EC₅₀ متاکولین، کاهش سلول‌های التهابی، تعدیل عوامل اکسیدان-آنتمیکسیدان در سرم و مایع لاواز برونکوآلئولی، و کاهش سطوح اینترلوکین-۴، اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱۷ شد ($p < 0.05$). نتایج آسیب‌شناسی ریه در گروه‌های آسمی درمان شده بیان گر کاهش التهاب، هایپرتروفی عضله و آمفیزم بود ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: رزوواستاتین شرایط التهابی و اکسیداتیو ریه را نه تنها در مدل آسم توأم با هایپرلیپیدمی، بلکه در مدل آسم آلرژیک نیز بهبود بخشید. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که رزوواستاتین اثرات تعديل‌کننده ایمنی، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی خود را از طریق مکانیسم‌های چندگانه (پلئوتروپیک) غیر وابسته به کاهش چربی خون اعمال می‌کند. رزوواستاتین احتمالاً با کاهش پاسخ‌های Th17 و تغییر پاسخ ایمنی از Th2 به سمت Th1 می‌تواند باعث بهبودی اختلالات آلرژیک شود.

واژه‌های کلیدی: رزوواستاتین، آسم، هایپرلیپیدمی، التهاب، استرس اکسیداتیو



The effect of rosuvastatin on inflammatory and oxidative markers in asthmatic rats with hyperlipidemia

Saeideh Saadat (Ph.D)^{*1}, Mohammad Hossein Boskabady (M.D, Ph.D)²

1- Department of Physiology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Saeideh Saadat: saadat_1987@yahoo.com

Introduction: Asthma is an inflammatory disorder, and hypercholesterolemia increases the risk of asthma by promoting a similar pro-inflammatory status in the airway. In this study, the effect of rosuvastatin on asthmatic, hyperlipidemic, and hyperlipidemic-asthmatic rat models was investigated.

Methodes and Materials: To induce hyperlipidemia, rats received a normal diet plus 10% ethanol and 10% fructose in drinking water for 9 weeks. Rats were sensitized by intraperitoneal injection and inhalation of ovalbumin for 3 weeks. Inflammatory and oxidative markers and lung pathological changes were evaluated in control, asthmatic, hyperlipidemic, hyperlipidemic-asthmatic, rosuvastatin (40 mg/kg/day intraperitoneally, 3 weeks)-treated asthmatic, rosuvastatin-treated hyperlipidemic and rosuvastatin-treated hyperlipidemic-asthmatic groups.

Results: Diet-induced hyperlipidemia caused a significant increase in serum lipid profiles, an oxidant/antioxidant imbalance in serum, and an elevation in levels of IL-4 and IFN- γ ($p<0.05$ to $p<0.001$). The induction of asthma increased tracheal responsiveness to methacholine and ovalbumin, total and differential WBC count, oxidative stress parameters, levels of IL-4, IL-10, and IL-17, decreased IFN- γ level and Th1/Th2 ratio, and caused pathological changes ($p<0.05$ to $p<0.001$). Beyond the lipid-lowering effect in treated hyperlipidemic and hyperlipidemic-asthmatic groups, rosuvastatin treatment decreased tracheal responsiveness to methacholine, reduced total and differential WBC count, and lung oxidative stress in serum and BALF, and caused a reduction in BALF levels of IL-4, IL-6, and IL-17 ($p<0.05$ to $p<0.001$). Moreover, pathological changes including inflammation, muscle hypertrophy and emphysema were improved in the rosuvastatin treated groups ($p<0.05$ to $p<0.001$).

Conclusion: Rosuvastatin improved lung inflammation and oxidative stress not only in hyperlipidemic-asthmatic rat model, but also in the allergic asthma rat model. This study suggests that important pleiotropic mechanisms may be responsible for immunomodulatory, anti-inflammatory, and anti-oxidant effects of rosuvastatin that are independent of its lipid lowering effect. Rosuvastatin probably reduces allergic diseases by reducing the Th17 immune responses and switching from Th2 to Th1 immune response.

Keywords: Rosuvastatin, Asthma, Hyperlipidemia, Inflammation, Oxidative stress

