

اثر لاکتوفرین بر فشار خون ناشی از گلوکوکورتیکوئید در رت

دکتر لیلی صفائیان^۱، هادی زابلیان^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مدل فشار خون ناشی از دگزامتازون یکی از مدل‌های حیوانی در القای فشار خون است. لاکتوفرین یک پروتئین طبیعی باندهشونده به آهن است که به نظر می‌رسد اثرات ضد فشار خونی دارد. در این پژوهش اثرات مصرف مزمن لاکتوفرین بر روی فشار خون ناشی از دگزامتازون در رت مورد بررسی قرار گرفت و با داروی مرجع کاپتوپریل مقایسه شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی از دیاد فشار خون در رت‌های ویستار با تزریق زیرجلدی دگزامتازون (روزانه ۳۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۱۵ روز ایجاد گردید. تجویز خوراکی لاکتوفرین (۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و کاپتوپریل (۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) ۸ روز بعد از تجویز دگزامتازون آغاز گردید و به مدت یک هفته ادامه یافت. ثبت فشار خون سیستولیک به روش غیر تهاجمی انجام گردید. در طول آزمایش وزن حیوانات و در پایان، وزن غده‌ی تیموس به عنوان شاخص فعالیت گلوکوکورتیکوئید اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تجویز دگزامتازون موجب افزایش میزان فشار خون سیستولی از $3/3 + 115/6$ میلی‌متر جیوه به $7/4 + 150/1$ میلی‌متر جیوه، کاهش وزن بدن و کاهش وزن تیموس گردید ($P < 0/05$). تجویز لاکتوفرین و کاپتوپریل به صورت مزمن به مدت یک هفته موجب کاهش فشار خون در گروه‌های لاکتوفرین ($P < 0/01$) و کاپتوپریل ($P < 0/001$) گردید. لاکتوفرین همچنین توانست از کاهش وزن رت‌ها پیشگیری کند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه بیانگر اثرات ضد فشار خون مصرف مزمن لاکتوفرین در مدل فشار خون ناشی از دگزامتازون بود. مطالعات بیشتر برای یافتن مکانیسم اثر لاکتوفرین در این مدل فشار خون پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: لاکتوفرین، فشار خون، گلوکوکورتیکوئید

ارجاع: صفائیان لیلی، زابلیان هادی. اثر لاکتوفرین بر فشار خون ناشی از گلوکوکورتیکوئید در رت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛

۳۱ (۲۴۵): ۱۱۰۴-۱۰۹۶

مقدمه

Hypertension یا از دیاد فشار خون یک بیماری است که یک بیلیون نفر را در جهان مبتلا می‌سازد و یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی-عروقی و مرگ و میر زودرس در دنیا می‌باشد (۱). بیماری فشار خون، نه تنها شیوع به نسبت بالایی دارد، بلکه

به دلیل نداشتن علائم اولیه، دیر تشخیص داده می‌شود و هزینه‌های زیادی را بر جوامع تحمیل می‌کند. اگر چه درمان از دیاد فشار خون، در کاهش عوارض قلبی-عروقی ناشی از این بیماری مؤثر می‌باشد، اما بسیاری از بیماران مبتلا به فشار خون، به ادامه‌ی درمان خود بی توجهی نشان می‌دهند و این

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای داروسازی به شماره‌ی ۳۹۱۴۰۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- استادیار، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکترای داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: leila_safaeian@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر لیلی صفائیان

میزالوگورتیکوئیدی آن ناچیز است، مکانیسم آن در القای فشار خون به طور کامل شناخته نشده است. در این مدل ممکن است تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن همراه با مهار ساخت نیتریک اکساید (NO یا Nitric oxide)، موجب اختلال در سیستم اندوتلیوم عروق می‌شود (۷-۸). به تازگی علاقه به این مدل القای فشار خون افزایش یافته است زیرا نتایج مطالعات نشان داده‌اند که در بیماری فشار خون اولیه (Essential) حساسیت عروقی به گلوکوکورتیکوئیدها افزایش می‌یابد (۹). از این رو مطالعات متعددی جهت شناسایی مکانیسم‌های درگیر در این مدل القای فشار خون و نیز ترکیبات مهارکننده‌ی این نوع فشار خون در حال انجام است.

لاکتوفرین یک ترکیب طبیعی و یک پروتئین باندشونده به آهن و از خانواده‌ی پروتئین‌های ترانسفرین است که همراه با سایر ترانسفرین‌ها کار انتقال آهن در سرم خون را انجام می‌دهد (۱۰). این گلیکوپروتئین در ترشحات موکوسی بدن، در نوتروفیل‌ها و همچنین به مقدار زیاد در شیر یافت می‌شود. به طور کلی این پروتئین را بعد از کازین به عنوان دومین پروتئین که به مقدار زیاد در شیر یافت می‌شود، در نظر می‌گیرند (۱۱-۱۴). لاکتوفرین به عنوان خط اول دفاعی در محافظت علیه انواع عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و جلوگیری از التهاب سیستمیک نقش دارد. تحت شرایط التهابی تولید آن افزایش می‌یابد و علاوه بر فعالیت تعدیل‌کننده‌ی سیستم ایمنی، اثرات باکتریواستاتیک، باکتریسید، ضد تومور، تنظیم‌کننده‌ی رشد سلول، مهارکننده‌ی آنژیورژن و ضد درد دارد (۱۵-۲۰).

نتایج تحقیقات جدید همچنین بیانگر اثرات ضد

خود یکی از علل مهم در رابطه با شیوع بالای عوارض غیر قابل برگشت ناشی از این بیماری می‌باشد (۲-۳). در پاتوفیزیولوژی این بیماری عوامل متعددی از جمله سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، التهاب، استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد اندوتلیال عروق و برخی عوامل دیگر نقش دارند (۴). برای درمان بیماری فشار خون از روش‌های دارویی و غیر دارویی استفاده می‌شود. در روش‌های غیر دارویی، تعدیل شیوه‌ی زندگی و رژیم غذایی مطرح می‌باشد (۵). امروزه به دلیل عوارض جانبی داروهای ضد فشار خون موجود، استفاده از فراورده‌های طبیعی در درمان این بیماری توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده است و تحقیقات زیادی در این زمینه در سرتاسر دنیا انجام می‌پذیرد.

مدل‌های حیوانی متعددی برای القای افزایش فشار خون وجود دارند که عبارت هستند از فشار خون ناشی از تنگی عروق کلیوی، رژیم غذایی، غدد درون‌ریز، نوروزنیک، سایکوژنیک، ژنتیک و انواع دیگر. اکثر این مدل‌های حیوانی با استفاده از عواملی نظیر مصرف بیش از حد نمک، فعالیت شدید سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون یا عوامل ژنتیکی، که مسؤول ازدیاد فشار خون در انسان فرض می‌شوند، ایجاد می‌گردند (۶).

مدل فشار خون ناشی از دگزامتازون یکی از مدل‌های اندوکراین در القای فشار خون در حیوانات است. دگزامتازون قوی‌ترین گلوکوکورتیکوئید صناعی با کاربردهای بالینی متفاوت می‌باشد که مصرف مزمن آن موجب افزایش فشار خون می‌گردد. از آن جایی که این ترکیب صناعی فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی خالص دارد و اثرات

فشار خون لاکتوفرین می‌باشد. در مطالعات محدودی که در این زمینه انجام شده است تجویز تک دوز لاکتوفرین و مشتقات هیدرولیزشده‌ی آن توانسته است در رت‌های سالم و نیز رت‌های مبتلا به فشار خون خود به خودی موجب کاهش فشار خون و اتساع عروقی شود (۲۱-۲۳). فشار خون یک بیماری مزمن است و اختلالات ساختاری و عملکردی که موجب آسیب به اندام‌های گوناگون از جمله قلب، کلیه‌ها، مغز و عروق می‌شود، طی یک فرآیند مزمن رخ می‌دهند. به همین دلیل درمان فشار خون مستلزم مصرف داروهای پایین‌آورنده‌ی فشار خون می‌باشد. با توجه به این که در تحقیقات انجام‌گرفته بر روی لاکتوفرین در فشار خون، اثرات آن فقط به صورت حاد ارزیابی شده است و نیز تاکنون مطالعه‌ای در زمینه‌ی بررسی اثرات لاکتوفرین در مدل فشار خون ناشی از گلوکوکورتیکوئید انجام نشده است، در این پژوهش اثرات مصرف مزمن لاکتوفرین بر روی فشار خون ناشی از گلوکوکورتیکوئید و نیز بر سایر تغییرات ناشی از گلوکوکورتیکوئید در رت مورد بررسی قرار گرفت و با اثرات داروی مرجع کاپتوپریل مقایسه گردید.

روش‌ها

در این تحقیق از رت نر نژاد ویستار با محدوده‌ی وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم که در لانه‌ی حیوانات دانشکده‌ی داروسازی اصفهان در شرایط مناسب نور، دما و تغذیه رشد کردند، استفاده شد. حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. این گروه‌ها شامل: گروه نرمال سالین، گروه دگزامتازون به تنهایی، گروه لاکتوفرین و گروه کاپتوپریل بودند.

لاکتوفرین نوع گاوی از شرکت سیگمای آمریکا تهیه گردید. حیوانات از چند روز قبل از شروع آزمایش در لانه‌ی حیوانات دانشکده در شرایط تغذیه‌ای، دمایی و نوری یکسانی قرار گرفتند. یک هفته قبل از القای فشار خون، اندازه‌گیری فشار خون سیستمی آغاز گردید. بدین منظور حیوان در یک قفس ویژه‌ی مقید کردن (Restraint cage) قرار گرفت و برای کم کردن اثر محرک‌های خارجی، روی قفس حیوان با یک پارچه پوشانیده شد. جهت بررسی فشار خون از روش غیر تهاجمی ثبت دمی فشار خون (Tail cuff) استفاده گردید. در این روش، ثبت فشار خون سیستمی توسط Transducer مخصوص که به یک سیستم کامپیوتری (Australia, AD Instruments, PowerLab) متصل می‌باشد انجام می‌شود. در هر بار اندازه‌گیری فشار خون برای هر رت حداقل پنج ثبت انجام شد و میانگین محاسبه گردید. ازدیاد فشار خون در حیوانات با تزریق زیر جلدی دگزامتازون با دوز ۳۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۱۵ روز ایجاد گردید (۲۴). گروه شاهد حامل سالین را ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی دریافت کردند. در گروه‌های درمانی، تجویز داروها ۸ روز بعد از تجویز دگزامتازون آغاز گردید و به مدت یک هفته ادامه یافت. گروه لاکتوفرین دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن لاکتوفرین (در نرمال سالین) را به صورت خوراکی همراه با تجویز دگزامتازون دریافت کردند (۱۵). گروه شاهد مثبت داروی کاپتوپریل را با دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در نرمال سالین به صورت خوراکی همراه با تجویز دگزامتازون دریافت کردند (۲۵). فشار خون همه‌ی

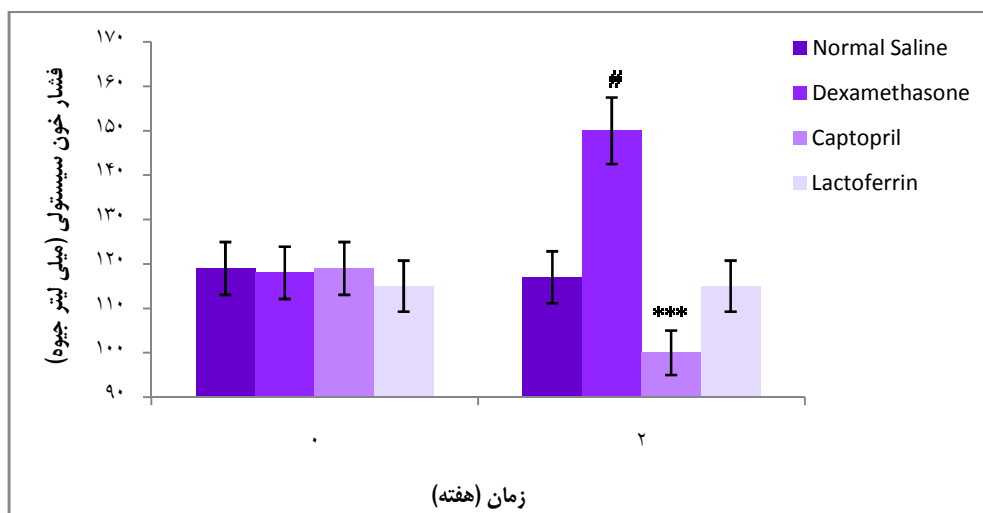
استفاده گردید.

یافته‌ها

یک هفته بعد از تجویز دگزامتازون میزان فشار خون سیستولی در تمامی حیوانات دریافت‌کننده دگزامتازون ($140/7 + 10/3$ میلی‌متر جیوه) در مقایسه با گروه نرمال سالین ($115/6 + 3/3$ میلی‌متر جیوه) افزایش معنی‌دار یافت ($P < 0/05$). با وجود روند افزایشی فشار خون در گروه دگزامتازون تا پایان هفته‌ی دوم ($150/1 + 7/4$)، تجویز مزمن داروها به مدت یک هفته توانست موجب کاهش فشار خون شود. در پایان هفته‌ی دوم کاهش میزان فشار خون سیستولی به طور قابل توجهی در گروه‌های لاکتوفرین ($P < 0/01$) و کاپتوپریل ($P < 0/001$) در مقایسه با گروه دگزامتازون به تنهایی مشاهده گردید (شکل ۱).

حیوانات در زمان‌های صفر (قبل از تجویز داروها)، روز ۷ (قبل از تجویز داروها و به منظور اطمینان از القای فشار خون) و روز ۱۴ (پس از تجویز داروها) اندازه‌گیری گردید. در ابتدای آزمایش و در طول آزمایش هر دو روز یکبار حیوانات توزین شدند. در پایان تمامی رت‌ها با اتر بیهوش شدند و غده‌ی تیموس از ناحیه‌ی جلوی گردن خارج شد و وزن تیموس به عنوان شاخص فعالیت گلوکوکورتیکوئید اندازه‌گیری شد و به صورت میلی‌گرم وزن تیموس به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن گزارش شد (۲۶).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۸ (Version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون آماری One way ANOVA و سپس استفاده از آزمون Poch hoc مناسب مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جهت رسم نمودار پراکندگی توزیع از نرم‌افزار GraphPad-Prism نسخه‌ی ۵



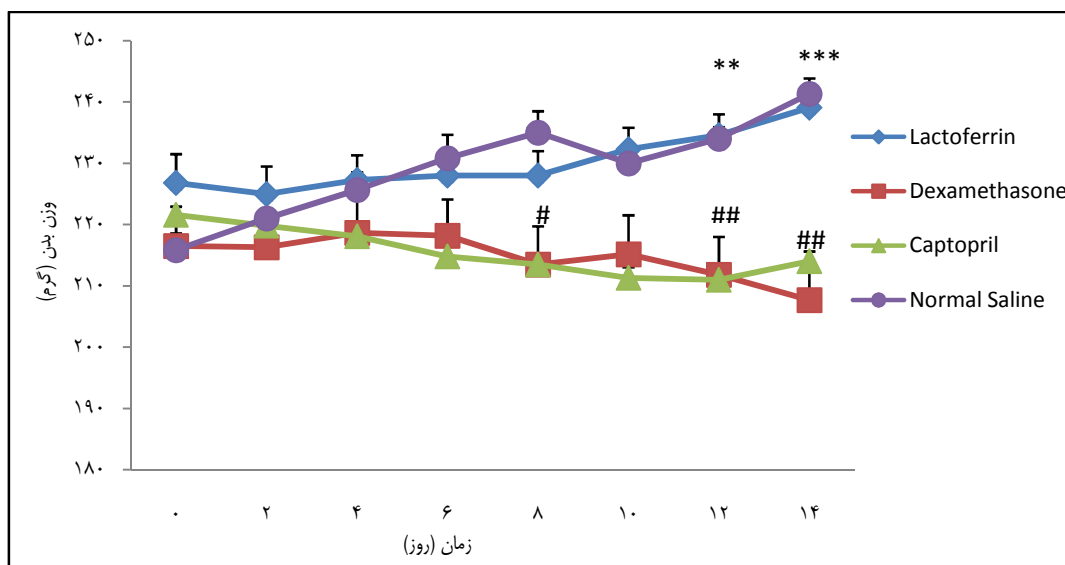
شکل ۱. اثرات تجویز خوراکی لاکتوفرین و کاپتوپریل بر فشار خون ناشی از دگزامتازون.

[#]: نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ($P < 0/05$) در مقایسه با گروه نرمال سالین است.

^{**}: نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ($P < 0/01$) در مقایسه با گروه دگزامتازون

^{***}: نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) در مقایسه با گروه دگزامتازون است.

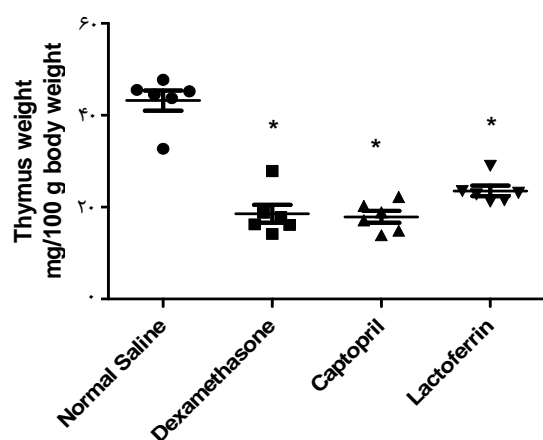
داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین گزارش شده‌اند.



شکل ۲. مقایسه‌ی تغییرات وزن بدن (بر حسب گرم) در ۴ گروه.

نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ($P < 0/05$) در مقایسه با گروه دگزامتازون

** و ## به ترتیب نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ($P < 0/01$) در مقایسه با گروه دگزامتازون و در مقایسه با گروه نرمال سالین و *** و ### به ترتیب نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) در مقایسه با گروه دگزامتازون و در مقایسه با گروه نرمال سالین داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین گزارش شده‌اند.



شکل ۳. مقایسه‌ی تغییرات وزن تیموس بر حسب میلی‌گرم به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن در ۴ گروه.

داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین گزارش شده‌اند.

* نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ($P < 0/05$) در مقایسه با گروه نرمال سالین است.

بحث

مدل فشار خون ناشی از دگزامتازون یکی از مدل‌های

بررسی تغییرات وزنی حیوانات نشان داد که در گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون در مقایسه با گروه سالم، وزن حیوانات به طور معنی‌داری کاهش یافت. در گروه دریافت‌کننده‌ی لاکتوفرین روند افزایش وزن مشابه گروه سالم مشاهده گردید و لاکتوفرین توانست از کاهش وزن بدن رت‌ها در مقابل دریافت دگزامتازون پیشگیری کند. اما در گروه کاپتوپریل وزن حیوانات اختلاف معنی‌داری در مقایسه با گروه دگزامتازون نشان نداد (شکل ۲).

در بررسی وزن غده‌ی تیموس به عنوان شاخص فعالیت گلوکوکورتیکوئید، اثر بارز دگزامتازون در کاهش وزن این بافت مشاهده گردید. در گروه‌های لاکتوفرین و کاپتوپریل نیز کاهش وزن تیموس مشهود بود. این افزایش وزن در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌دار نداشت (شکل ۳).

صاف عروق به انواع منقبض کننده‌های عروقی و تنگی عروق می‌باشد (۸).

در حال حاضر دارو درمانی فشار خون متکی به داروهای صنعتی است. استفاده از این داروها در کنار فواید آن‌ها، عوارض جانبی خاص خود را دارد. به همین دلیل امروزه توجه دانشمندان برای درمان این بیماری به سمت مواد طبیعی معطوف شده است. یکی از این مواد طبیعی که در شیر، به خصوص شیر آغوز و سایر مایعات بدن یافت می‌شود، پروتئینی به نام لاکتوفرین می‌باشد. تحقیقات مختلفی برای بررسی اثر لاکتوفرین در کاهش فشار خون صورت گرفته است. در مطالعات انجام شده اثر ضد فشار خون لاکتوفرین به صورت حاد و تک دوز بررسی شده است. در مطالعه‌ی Hayashida و همکاران، تجویز تک دوز وریدی لاکتوفرین در رت‌های سالم موجب کاهش فشار خون و اتساع عروقی گردید. این اثر طی ۲۵۰ ثانیه مورد بررسی قرار گرفت و احتمال ایجاد از طریق تولید NO مطرح شد (۱۵). در مطالعه‌ی Ruiz-Giménez و همکاران، اثرات مشتقات هیدرولیز شده‌ی لاکتوفرین به صورت *In vitro* و *Ex vivo* بررسی شد و اثرات مهارتی لاکتوفرین بر میزان فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین گزارش شد (۲۲). مطالعه‌ی Fernandez-Musoles و همکاران نیز بیانگر اثرات مهارتی لاکتوفرین بر انقباضات ناشی از فعالیت اندوتلین به صورت *In vitro* و *Ex vivo* بود (۲۳).

نتایج تحقیق حاضر بیانگر این است که لاکتوفرین به صورت مزمن فشار خون ناشی از گلوکوکورتیکوئید را کاهش می‌دهد. یکی از مکانیسم‌های احتمالی برای اثر پایین‌آورنده‌ی فشار

اندوکرین جهت القای فشار خون در حیوانات آزمایشگاهی است. اگر چه مکانیسم دقیق این اثر مشخص نیست اما درگیری سیستم‌های پاتوفیزیولوژیک متعدد از جمله سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، فعالیت سمپاتیک، سیستم‌های منقبض کننده و متسع کننده‌ی عروقی و حجم پلاسما در فشار خون ناشی از دگزامتازون مطرح شده‌اند (۸). یکی از مکانیسم‌های دگزامتازون در افزایش فشار خون، کاهش سطح NO از طریق مهار بیان ژن آنزیم سازنده‌ی آن در اندوتلیال عروق است (۲۷). کاهش سطح این آنزیم در بافت‌های آئورت، کبد و کلیه‌ی رت‌های مبتلا به مدل فشار خون ناشی از دگزامتازون نیز مشاهده شده است (۷). علاوه بر این دگزامتازون باعث افزایش سطح رادیکال آزاد سوپراکساید می‌شود. تولید بیش از حد این گونه فعال اکسیژن در شبکه‌ی عروقی توسط آنزیم Nicotinamide adenine dinucleotide (NADPH phosphate-oxidase) اکسیداز در پاتوژنز بیماری ازدیاد فشار خون ناشی از دگزامتازون نقش دارد (۲۴). مکانیسم دگزامتازون در ازدیاد فشار خون از طریق احتباس سدیم و افزایش حجم خون به خوبی روشن نیست. هنوز به طور کامل مشخص نشده است که ازدیاد فشار خون القاشده توسط دگزامتازون از طریق احتباس آب و سدیم توسط فرم سنتتیک دگزامتازون است یا نوع طبیعی آن. تجویز دگزامتازون با تغییرات همودینامیک به صورت کاهش برون‌ده قلبی و افزایش مقاومت کلی عروق محیطی همراه بوده است (۸). ارتباط دگزامتازون با اختلالات ساختاری، عملکردی و مکانیکی عروق خونی ثابت شده است و به صورت افزایش حساسیت عضلات

خون بود. لاکتوفرین نیز ممکن است در کاهش تولید این منقبض کننده‌های عروقی نقش داشته باشد.

یافته‌های حاصل از بررسی وزن حیوانات بیانگر اثر قابل ملاحظه‌ی لاکتوفرین در جلوگیری از کاهش وزن ناشی از دگزامتازون بود. در مطالعه‌ای که توسط Wakabayashi و همکاران در مورد درمان عفونت هرپسی با لاکتوفرین خوراکی انجام گردید، نیز لاکتوفرین توانست از کاهش وزن بدن موش‌ها جلوگیری کند (۳۱).

در نهایت با توجه به اثرات قابل توجه لاکتوفرین در کاهش فشار خون، بررسی جزئیات دقیق‌تر مکانیسم اثر لاکتوفرین به منظور کاربرد این ترکیب طبیعی مشتق از غذا در سطح بالینی پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل بخشی از طرح پژوهشی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

خون لاکتوفرین در این مدل می‌تواند اتساع عروقی از طریق افزایش سطح NO باشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تجویز لاکتوفرین در رات‌های سالم با اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم و افزایش تولید NO همراه بوده است (۱۵). همچنین نتایج تحقیقات بیانگر اثرات آنتی‌اکسیدانی لاکتوفرین است که این اثر نیز می‌تواند در کاهش فشار خون ناشی از گلوکوکورتیکوئید مؤثر باشد. لاکتوفرین موجب کاهش استرس اکسیداتیو از طریق کاهش سطح گونه‌های فعال اکسیژن داخل سلولی و همچنین کاهش آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو می‌شود. به نظر می‌رسد لاکتوفرین اندوژن از طریق به دام انداختن یون‌های فلزی به ویژه آهن می‌تواند از پراکسیداسیون لیپید غشا جلوگیری نماید (۲۸-۳۰).

اثر پایین‌آورنده فشار خون کاپتوپریل نیز که در این مطالعه مشاهده گردید بیانگر نقش منقبض کننده‌های عروقی در این مدل القای فشار

References

1. Ayub MY, Norazmir MN, Mamot S, Jeeven K, Hadijah H. Anti-hypertensive effect of pink guava (*Psidium guajava*) puree on spontaneous hypertensive rats. *Int Food Res J* 2010; 17(1): 89-96.
2. Klumbiene J, Sileikiene L, Milasauskiene Z, Zaborskis A, Shatchkute A. The relationship of childhood to adult blood pressure: longitudinal study of juvenile hypertension in Lithuania. *J Hypertens* 2000; 18(5): 531-8.
3. Murray CJL, Lopez AD. Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. 1st ed. Cambridge, Mass: Harvard School of Public Health; 1996.
4. Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(2): 125-31.
5. Burke V, Beilin LJ, Cutt HE, Mansour J, Wilson A, Mori TA. Effects of a lifestyle programme on ambulatory blood pressure and drug dosage in treated hypertensive patients: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23(6): 1241-9.
6. Badyal DK, Lata H, Dadhich AP. Animal models of hypertension and effect of drugs. *Indian J Pharmacol* 2003; 35(6): 349-62.
7. Rajashree S, Puvanakrishnan R. Dexamethasone induced alterations in enzymatic and nonenzymatic antioxidant status in heart and kidney of rats. *Mol Cell Biochem* 1998; 181(1-2): 77-85.
8. Ong SLH, Zhang Y, Whitworth JA. Mechanisms of dexamethasone-induced hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2009; 5(1): 61-74.
9. Walker BR, Best R, Shackleton CH, Padfield PL, Edwards CR. Increased vasoconstrictor sensitivity to glucocorticoids in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27(2): 190-6.

10. Schanbacher FL, Goodman RE, Talhouk RS. Bovine mammary lactoferrin: implications from messenger ribonucleic acid (mRNA) sequence and regulation contrary to other milk proteins. *J Dairy Sci* 1993; 76(12): 3812-31.
11. van der Strate BW, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC, Meijer DK. Antiviral activities of lactoferrin. *Antiviral Res* 2001; 52(3): 225-39.
12. Oztas YE, Ozgunes N. Lactoferrin: a multifunctional protein. *Adv Mol Med* 2005; 1(4): 149-54.
13. Rodriguez-Franco DA, Vazquez-Moreno L, Ramos-Clamont MG. Antimicrobial mechanisms and potential clinical application of lactoferrin. *Rev Latinoam Microbiol* 2005; 47(3-4): 102-11. [In Spanish].
14. Conneely OM. Antiinflammatory activities of lactoferrin. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(5 Suppl): 389S-95S.
15. Hayashida K, Takeuchi T, Ozaki T, Shimizu H, Ando K, Miyamoto A, et al. Bovine lactoferrin has a nitric oxide-dependent hypotensive effect in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(2): R359-R365.
16. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des* 2009; 15(17): 1956-73.
17. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62(22): 2576-87.
18. Brock JH. The physiology of lactoferrin. *Biochem Cell Biol* 2002; 80(1): 1-6.
19. Hayashida K, Takeuchi T, Shimizu H, Ando K, Harada E. Novel function of bovine milk-derived lactoferrin on antinociception mediated by mu-opioid receptor in the rat spinal cord. *Brain Res* 2003; 965(1-2): 239-45.
20. Norrby K, Mattsby-Baltzer I, Innocenti M, Tuneberg S. Orally administered bovine lactoferrin systemically inhibits VEGF(165)-mediated angiogenesis in the rat. *Int J Cancer* 2001; 91(2): 236-40.
21. Ruiz-Giménez P, Burguete MaC, Castello-Ruiz M, Marcos JF, Salom JB, Valles S, et al. Bovine lactoferrin pepsin hydrolysate exerts inhibitory effect on angiotensin I-converting enzyme-dependent vasoconstriction. *Int Dairy J* 2007; 17(10): 1212-5.
22. Ruiz-Giménez P, Salom JB, Marcos JF, Vallés S, Martínez-Maqueda D, et al. Antihypertensive effect of a bovine lactoferrin pepsin hydrolysate: Identification of novel active peptides. *Food Chem* 2012; 131(1): 266-73.
23. Fernandez-Musoles R, Lopez-Diez JJ, Torregrosa G, Valles S, Alborch E, Manzanares P, et al. Lactoferricin B-derived peptides with inhibitory effects on ECE-dependent vasoconstriction. *Peptides* 2010; 31(10): 1926-33.
24. Hu L, Zhang Y, Lim PS, Miao Y, Tan C, McKenzie KU, et al. Apocynin but not L-arginine prevents and reverses dexamethasone-induced hypertension in the rat. *Am J Hypertens* 2006; 19(4): 413-8.
25. Morgan T, Griffiths C, Delbridge L. Interaction of ACE inhibitors and AT(1)-receptor blockers on maximum blood pressure response in spontaneous hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3(1): 16-8.
26. Ong SL, Vickers JJ, Zhang Y, McKenzie KU, Walsh CE, Whitworth JA. Role of xanthine oxidase in dexamethasone-induced hypertension in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(5-6): 517-9.
27. Wallerath T, Witte K, Schafer SC, Schwarz PM, Prellwitz W, Wohlfart P, et al. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(23): 13357-62.
28. Mulder AM, Connellan PA, Oliver CJ, Morris CA, Stevenson LM. Bovine lactoferrin supplementation supports immune and antioxidant status in healthy human males. *Nutr Res* 2008; 28(9): 583-9.
29. Maneva A, Taleva B, Maneva L. Lactoferrin-protector against oxidative stress and regulator of glycolysis in human erythrocytes. *Z Naturforsch C* 2003; 58(3-4): 256-62.
30. Konishi M, Iwasa M, Yamauchi K, Sugimoto R, Fujita N, Kobayashi Y, et al. Lactoferrin inhibits lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis C. *Hepato Res* 2006; 36(1): 27-32.
31. Wakabayashi H, Kurokawa M, Shin K, Teraguchi S, Tamura Y, Shiraki K. Oral lactoferrin prevents body weight loss and increases cytokine responses during herpes simplex virus type 1 infection of mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68(3): 537-44.

Antihypertensive Effect of Lactoferrin on Dexamethasone-Induced Hypertension in Rat

Leila Safaeian PhD¹, Hadi Zabolian²

Original Article

Abstract

Background: Dexamethasone-induced hypertension is one of the animal models of hypertension. Lactoferrin is a natural iron-binding protein with proposed antihypertensive effects. In this study, the effect of chronic use of lactoferrin was investigated on dexamethasone-induced hypertension in rat and compared with captopril.

Methods: In this experimental study, hypertension was induced by subcutaneously injection of dexamethasone (30 µg/kg/day) for 15 days in Wistar rat. Lactoferrin (300 mg/kg) and captopril (40 mg/kg) were orally given from the day 8 to 15. Systolic blood pressure was measured by tail cuff. Body weight was measured during experiment and thymus weight was detected as a marker of glucocorticoid activity at the end of study.

Findings: Administration of dexamethasone increased systolic blood pressure (115.6 ± 3.3 to 150.1 ± 7.4 mmHg) and decreased body and thymus weight ($P < 0.05$). Chronic administration of lactoferrin and captopril for one week decreased systolic blood pressure ($P < 0.01$ for both). Lactoferrin also prevented body weight loss.

Conclusion: The results indicated antihypertensive effect of lactoferrin on dexamethasone-induced hypertension. Further studies are suggested for finding the mechanism of lactoferrin in this model of hypertension.

Keywords: Lactoferrin, Hypertension, Glucocorticoid

Citation: Safaeian L, Zabolian H. **Antihypertensive Effect of Lactoferrin on Dexamethasone-Induced Hypertension in Rat.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(245): 1096-104

* This paper is derived from a Pharm D thesis No. 391405 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Isfahan Pharmaceutical Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Pharmacy, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Leila Safaeian PhD, Email: leila_safaeian@pharm.mui.ac.ir