Pars Journal of Medical Sciences
Pars J Med Sci 2026;24(1):65-74
https:// jmj.jums.ac.ir

Original Article

Antioxidant Effects of Vericiguat in Heart and Lung Tissue of Mice with Breast Cancer

Hamideh Taheri Olyayie[1], Mohsen Mahmoudi[2], Azadeh Aminzadeh[2], Mahmoud Reza Heidari[2] Merat Mahmoodi[3], Masoumeh Nozari[4], Hamideh Bashiri[5*]

Received: 13.04.2026 Revised: 03.05.2026 Accepted: 04.06.2026

1. Department of Basic Sciences, Faculty of Medicine, Larestan University of Medical Sciences, Larestan, Iran
2. Pharmaceutics Research Center, Institute of Pharmaceutical Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Department of Medical Immunology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
4. Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
5. Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

DOI: 10.22034/pjms.2026.2094552.1303

Abstract

Introduction: Breast cancer is a malignancy in women that leads to various complications by inducing systemic oxidative stress. Vericiguat has demonstrated cardioprotective properties; however, its effects on oxidative stress within the cardiopulmonary system in the context of breast cancer remain unclear. This study aimed to investigate the effects of vericiguat on oxidative stress parameters in mice with breast cancer.

Methods and Martials: Twenty-four healthy adult female mice were randomly assigned to four groups: sham, tumor, vehicle, and tumor + vericiguat. Subsequently, the animals were dissected, and heart and lung tissues were harvested to measure malondialdehyde (MDA) levels and total antioxidant capacity (TAC).

Results: Tumor induction was associated with a significant increase in oxidative stress in heart and lung tissues; specifically, MDA levels in the tumor group increased compared to the sham group in both the heart ($p<0.01$) and lung ($p<0.05$), while TAC levels decreased significantly in both tissues ($p<0.001$). Treatment with vericiguat resulted in a significant reduction of MDA in heart tissue compared to the vehicle and tumor groups ($p<0.001$), and in lung tissue compared to the vehicle ($p<0.01$) and tumor ($p<0.001$) groups. Furthermore, vericiguat significantly increased TAC levels in the heart compared to the vehicle and tumor groups ($p<0.01$) and in the lung compared to both the tumor and vehicle groups ($p<0.001$).

Conclusion: Treatment with vericiguat seems to improve the oxidative stress changes caused by breast cancer in the cardiopulmonary system of mice, although further studies are needed to confirm these findings.

Keywords: Breast Cancer, Vericiguat, Cardiopulmonary System, Oxidative Stress, Mice

* Corresponding author Email: Hamideh Bashiri. Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. Email: h.bashiri@kmu.ac.ir

Copyright © 2026 The Authors. Published by Jahrom 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/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

مجله علوم پزشکی پارس
دوره بیست و چهارم، شماره یک، بهار۱۴۰۵، صفحات:۷۴-۶۵
https:// jmj.jums.ac.ir

مقاله پژوهشی

اثرات آنتی‌اکسیدانی وریسیگوات در بافت قلب و ریه موش‌های مبتلا به سرطان سینه

حمیده طاهری علیائی[۱]، محسن محمودی[۲]، آزاده امین‌زاده[۲]، محمودرضا حیدری[۲]، مرآت محمودی[۳]، معصومه نوذری[۴]، حمیده بشیری[۵*]

۱- گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی لارستان، لارستان، ایران
۲- مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، انستیتو علوم فارماسیوتیکس،دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۳- گروه ایمونواوژی پزشکی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۵- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

DOI: 10.22034/pjms.2026.2094552.1303

چکیده

مقدمه: سرطان سینه یکی از بدخیمی‌ها در زنان است که با ایجاد استرس اکسیداتیو سیستمیک، منجر به عوارض متعدد می‌شود. وریسیگوات، خواص قلبی-عروقی محافظتی نشان داده است، اما اثرات آن بر استرس اکسیداتیو سیستم قلبی-ریوی در سرطان سینه نامشخص است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات وریسیگوات بر پارامترهای استرس اکسیداتیو در موش‌های سوری مبتلا به سرطان سینه بود.

روش کار: تعداد ۲۴ عدد موش سوری ماده بالغ سالم به طور تصادفی در ۴ گروه مختلف تقسیم شدند که شامل گروه شم، گروه تومور، گروه حلال و گروه تومور+ وریسیگوات بودند. در نهایت، حیوانات تشریح و بافت قلب و ریه جهت اندازه‌گیری سطوح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) خارج شد.

یافته‌ها: القای تومور با افزایش معنی‌دار استرس اکسیداتیو در بافت‌های قلب و ریه همراه بود؛ به‌طوری‌که سطح MDA در گروه تومور نسبت به گروه شم در قلب ($p<۰/۰۱$) و ریه ($p<۰/۰۵$) افزایش یافت و سطح TAC نیز در هر دو بافت به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد ($p<۰/۰۰۱$). درمان با وریسیگوات موجب کاهش معنی‌دار MDA در بافت قلب نسبت به گروه‌های حلال و تومور ($p<۰/۰۰۱$) و در بافت ریه نسبت به گروه‌های حلال ($p<۰/۰۱$)و تومور ($p<۰/۰۰۱$) شد. همچنین، وریسیگوات سطح TAC را در قلب نسبت به گروه‌های حلال و تومور ($p<۰/۰۱$) و در ریه نسبت به هر دو گروه تومور و حلال ($p<۰/۰۰۱$) به‌طور معنی‌داری افزایش داد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که درمان با وریسیگوات، تغییرات استرس اکسیداتیو ناشی از سرطان سینه را در سیستم قلبی-ریوی موش‌های سوری بهبود می‌بخشد، هرچند مطالعات بیشتری برای تأیید این یافته‌ها لازم است.

واژگان کلیدی: سرطان سینه، وریسیگوات، سیستم قلبی-ریوی، استرس اکسیداتیو، موش سوری

* نویسنده مسئول: حمیده بشیری. مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان ، ایران

تلفن تماس: ۰۹۱۳۳۷۹۱۹۹۶۷ پست الکترونیک: h.bashiri@kmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۲۴ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۲/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۱۴

مقدمه

سرطان از علل اصلی مرگ‌ومیر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه می‌باشد (۱). سرطان در ایران دومین عامل بیماری‌های مزمن غیر واگیر و پس از بیماری‌های قلبی و تصادفات، سومین عامل مرگ و میر به حساب آمده (۲) که از بین سرطان‌ها، سرطان‌های پستان، روده بزرگ و معده شایع‌ترین سرطان‌ها در ایران در سال ۲۰۱۶ بوده و پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۲۵ همچنان از سرطان‌های پیشرو در سطح ملی باقی بمانند (۳). سرطان ریه در بین مردان و سرطان سینه در بین زنان شایعترین و علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان بوده است (۴).

سرطان سینه نیز به عنوان شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان، چالشی جدی برای بهداشت عمومی در مقیاس جهانی است. رشد طبیعی پستان و سلول‌های بنیادی پستانی توسط برخی از مسیرهای سیگنالینگ یکسان شامل (Strogen receptors ,ERs)، (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) و مسیرهای سیگنالینگ Wnt / β–کاتنین تنظیم می‌شود که تکثیر سلول‌های بنیادی، مرگ سلول، تمایز سلول و تحرک سلول را کنترل می‌کند (۵). سینه از دو نوع بافت اصلی یعنی بافت غده‌ای و بافت استرومایی (حمایت‌کننده) تشکیل شده است (۶). سرطان پستان به سرطان‌هایی اطلاق می‌شود که از بافت غده ای پستان منشا می‌گیرند و معمولاً از پوشش داخلی مجاری شیر یا لوبول‌هایی که مجاری شیر را تأمین می‌کنند ایجاد می‌شوند (۷). 4T1 یک رده سلولی سرطان پستان است که از بافت غده پستانی یک سویه موش BALB/c مشتق شده است (۸). سلول‌های 4T1 اپیتلیال هستند و در برابر ۶–تیوگوانین مقاوم هستند (۹). سرطان پستان 4T1 یک خط سلولی تومور قابل پیوند است که بسیار تومورزا و تهاجمی است و برخلاف اکثر مدل‌های تومور، می‌تواند به طور خود به خود از تومور اولیه در غده پستان به چندین مکان دور از جمله غدد لنفاوی، خون، کبد، ریه، مغز و استخوان متاستاز کند (۹).

استرس اکسیداتیو بازتاب‌دهنده عدم تعادل میان گونه‌های فعال اکسیژن و توانایی یک سیستم زیستی در خنثی‌سازی و مهار میانجی‌های سمی آن یا ترمیم آسیب‌های وارد شده به سلول می‌باشد. در سلول‌های سرطانی، تولید سطح گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) باعث اختلال در عملکرد میتوکندری و در نهایت آپوپتوز می‌گردد (۱۰). افزایش تولید رادیکال آزاد و یا کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است باعث اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع در ساختمان غشاء سلولی شود که به عنوان پراکسیداسیون لیپیدی شناخته می‌شود (۱۱) و تجمع MDA نیز محصول این اکسیداسیون می‌باشد اگر این تخریب اکسیداسیونی شروع شود، به طور زنجیره‌وار ادامه می‌یابد که این وضعیت در نهایت ممکن است باعث مرگ سلولی همراه با علائم گسترده بیماری شود (۱۲).

سیستم قلبی ریوی به دلیل نیاز به اکسیژن زیاد در برابر استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیر است. استرس اکسیداتیو می‌تواند چندین پارامتر از سیستم قلبی ریوی مانند عملکرد عروق، عملکرد قلب و عملکرد ریوی را تحت تأثیر قرار دهد (۱۳). ROS با اختلال در همئوستاز کلسیم میوکارد، موجب آریتمی می‌شوند و از طریق القای سیگنال‌های هیپرتروفی، آپوپتوز و نکروز، در بازآرایی قلب نقش دارند. در عروق نیز، همئوستاز ردوکس به‌طور دقیق به‌وسیله‌ی سامانه‌های پرو–اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی که تولید و حذف ROS را هماهنگ می‌کنند، حفظ می‌شود (۱۴). ROS همچنین عملکردهای متعدد سلول‌های عروقی را تنظیم می‌کند، از جمله رشد، تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضلانی، اندوتلیال و رگ‌زایی، آپوپتوز، انقباض و اتساع عروق، دفاع میزبان، و ثبات ژنومی. با این حال ، سطوح بیش از حد ROS بیماری عروقی را از طریق آسیب مستقیم و غیرقابل برگشت اکسیداتیو به ماکرومولکول‌ها و همچنین اختلال در فرآیندهای سیگنال دهی دیواره عروقی وابسته به اکسایش–کاهش ترویج می‌دهد (۱۴).

استرس اکسیداتیو همچنین می‌تواند با آسیب رساندن به سلول‌های عضله قلب و اختلال در توانایی آنها برای انقباض، بر عملکرد قلب تأثیر بگذارد. همچنین می‌تواند منجر به تجمع پراکسیدهای لیپیدی شود که می‌تواند باعث التهاب و مرگ سلولی شود (۱۵). این تغییرات می‌تواند منجر به ایجاد نارسایی قلبی و سایر اختلالات قلبی شود. در سیستم ریوی، استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به ایجاد بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) و سایر بیماری‌های ریوی شود (۱۵). استرس اکسیداتیو می‌تواند به بافت ریه آسیب برساند و توانایی آن را برای تبادل موثر گازها مختل کند. این می‌تواند منجر به کاهش عملکرد ریه و تنگی نفس شود (۱۶، ۱۷).

وریسیگوات با فرمول شیمیایی C19H16F2N8O2 یک تحریک‌کننده خوراکی گوانیلات سیکلاز محلول (sGC) است که از طریق مسیر NO-sGC-cGMPعمل می‌کند. این دارو با دو مکانیسم مجزا فعالیت می‌کند: (۱) تحریک مستقیم آنزیم sGC مستقل از اکسید نیتریک (NO) و (۲) افزایش حساسیت sGC به NO اندوژن با تثبیت اتصال NOبه آنزیم. این عمل منجر به افزایش تولید گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) می‌شود که به عنوان پیام‌رسان ثانویه، باعث شل شدن عروق خونی، کاهش مقاومت عروقی و بهبود عملکرد قلبی می‌گردد (۱۸).

در همین راستا، مطالعات تجربی نشان داده‌اند که وریسیگوات با تحریک مستقیم آنزیم sGC و بازسازی مسیرcGMP/PKG، تولید ROS و سوپراکسیدهای میتوکندریایی را به میزان معناداری کاهش می‌دهد. علاوه بر این، این دارو از طریق تقویت مسیر دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول از جمله Nrf2 و سرکوب مسیرهای التهابی ناشی از استرس اکسیداتیو، از آسیب بافتی و مرگ سلولی جلوگیری می‌کند (۱۹، ۲۰).

با توجه به اینکه طی استرس اکسیداتیو، بدن از کمبود نیتریک اکساید رنج می‌برد که منجر به کمبود در تولید گوانوزین مونو فسفات حلقوی می‌شود و در نهایت اختلال در میوکارد و التهاب زودرس اندوتلیال را در پی دارد (۲۱). استرس اکسیداتیو در شرایط سرطانی تنها یک پدیده موضعی نبوده، بلکه به صورت یک پاسخ سیستمیک کل بدن را در بر می‌گیرد. افزایش ROS در گردش خون، منجر به آسیب اکسیداتیو در ارگان‌های دوردست می‌شود. در این میان، بافت‌های قلب و ریه به دلیل بستر عروقی گسترده، مصرف بالای اکسیژن و پایین بودن ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ذاتی، بیشترین حساسیت را به استرس اکسیداتیو سیستمیک نشان داده و دچار اختلال ساختاری و عملکردی می‌شوند (۲۲).

با وجود شواهدی درباره اثرات قلبی وریسیگوات و نقش احتمالی آن در کاهش آسیب اکسیداتیو، اثر این دارو بر وضعیت اکسیداتیو بافت‌های قلب و ریه در شرایط سرطان پستان به‌طور کامل مشخص نشده است. هدف این مطالعه بررسی اثر درمان با وریسیگوات بر پارامترهای استرس اکسیداتیو سیستم قلبی–ریوی موش‌های ماده مبتلا به سرطان سینه است.

روش کار

کشت سلول

رده سلولی سرطان پستان موشی 4T1شماره کاتالوگ(CRL-2539):از انستیتو پاستور، تهران، ایران تهیه شد. این رده سلولی در محیط کشت DMEMبا گلوکز بالا (شرکتGibco ، شماره کاتالوگ ۱۱۹۶۵۰۹۲، ایالات متحده آمریکا) حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS) (شرکتGibco ، شماره کاتالوگ ۱۰۴۳۸۰۳۴ ،ایالات متحده آمریکا) و ۱ درصد آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین–استرپتومایسین (شرکتGibco ، شماره کاتالوگ ۱۵۱۴۰۱۲۲ ، ایالات متحده آمریکا) کشت داده شد. سلول‌ها در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، رطوبت اشباع و ۵ درصد CO_2نگهداری شدند. پاساژ سلولی زمانی انجام شد که سلول‌ها به ۷۰–۸۰ درصد تراکم رسیدند. بدین منظور، محیط کشت تخلیه و سلول‌ها با محلول PBS شستشو داده شدند. سپس محلول تریپسین–۱ EDTA ×(شرکتGibco ، شماره کاتالوگ ۲۵۲۰۰۰۷۲، ایالات متحده آمریکا) به فلاسک اضافه و به مدت ۲–۳ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد تا سلول‌ها از کف فلاسک جدا شوند. پس از خنثی‌سازی تریپسین با محیط کشت کامل، سوسپانسیون سلولی به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵۰۰ × g سانتریفیوژ گردید. رسوب سلولی در محیط کشت تازه معلق شده و با نسبت ۱:۳ تا ۱:۴ در فلاسک‌های جدید کشت داده شد (۲۳).

حیوانات مورد مطالعه

در این پژوهش، از موش‌های سوری ماده بالغ در محدوده وزنی ۲۳ تا ۲۵ گرم استفاده شد. رده سلولی سرطان پستان موش 4T1 با تعداد پاساژ ۸ خریداری شد. پس از احیا و کشت اولیه، سلول‌ها در اولین پاساژ (پاساژ ۹) پس از رسیدن به تراکم (کانفلوئنسی) حدود ۷۰ درصد، برای انجام آزمایش‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. پس از آماده‌سازی سلول‌ها و تأیید زنده‌مانی آن‌ها، تعداد 4×105 سلول 4T1 در۰/۲ میلی‌لیتر بافر PBS به‌آرامی و در یک نوبت به‌صورت زیرجلدی در ناحیه ی پهلوی چپ موش‌ها تزریق شد. پس از تزریق سلول‌ها، محل کاشت تومور هر روز با لمس و مشاهده بررسی شد تا تشکیل تومور شناسایی شود (۹).

گروه‌بندی حیوانات مورد آزمایش

در این مطالعه ۲۴ سر موش سوری پس از کاشت تومور به طور تصادفی به ۴ گروه زیر تقسیم شدند

۱– گروه شم (گیرنده‌ی محیط کشت): حیوانات این گروه محیط کشت DMEMحاوی گلوکز بالا (High Glucose) بدون سرم را به‌صورت زیرجلدی در ناحیه پهلوی چپ دریافت کردند (n=۶) (۲۴).

۲– گروه تومور (گیرنده سلول‌های سرطانی 4T1): حیوانات این گروه بر اساس پروتکل سلول‌های سرطانی 4T1 را دریافت نمودند (n=۶) (۲۳).

۳– گروه حلال دارو: حیوانات این گروه هفت روز بعد از دریافت سلول‌های سرطانی، حلال دارو 0.1 DMSO+ 99.9 Normal saline درصد، به میزان ۱ میلی لیتر بر کیلو گرم وزن بدن را از طریق گاواژ به مدت هفت روز دریافت نمودند (n=۶) (۲۵).

۴– گروه تومور+ درمان با وریسیگوات: حیوانات سرطانی این گروه، هفت روز بعد از دریافت سلول های سرطانی به صورت روزانه وریسیگوات را با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت یک هفته از طریق گاواژ دریافت کردند (n=۶) (۲۶).

پس از اتمام دوره مطالعه، همه حیوانات با رعایت اصول اخلاقی و توسط داروی کتأمین (۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی بی‌هوش و به منظور جداسازی بافت‌های قلب و ریه تشریح شدند (۲۷). نمونه‌های ریه و قلب بعد از شستشو با نرمال سالین ۰/۹درصد، جهت بررسی شاخص‌های استرس اکسیداتیو مانند اندازه گیری سطح ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و مالون دی‌آلدئید در دمای ۸۰– درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین

در پایان دورهی مطالعه، حیوانات پس از بیهوشی عمیق، مطابق دستورالعمل مصوب کمیته‌ی اخلاق یوتانازی شدند و تومور اولیه به‌طور کامل برداشت شد. نمونه‌های توموری برای تأیید تشکیل تومور و ارزیابی هیستوپاتولوژیک در فرمالین بافرشده‌ی خنثی ۱۰ درصد قرار گرفتند. پس از تثبیت، نمونه‌ها آب‌گیری، شفاف‌سازی با زایلن و در پارافین قالب‌گیری شدند. از بلوک‌های پارافینی، برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه و پس از پارافین‌زدایی و آب‌رسانی مجدد، با

هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. مقاطع توسط پاتولوژیست و با استفاده از میکروسکوپ نوری (CX33, Olympus) بررسی شدند (بزرگنمایی ۴۰۰ × و۱۰۰ ×) بررسی اختصاصی متاستاز در قلب و ریه در این مطالعه انجام نشد (۲۸).

ارزیابی سطح مالون دی آلدئید (MDA)

جهت آماده‌سازی نمونه‌ها برای سنجش MDA، بافت‌های قلب و ریه بلافاصله پس از جداسازی، با بافر فسفات سالین سرد (Ice-cold PBS, pH=7.4) شستشو داده شدند تا خون اضافی خارج گردد. سپس مقادیر مشخصی از بافت‌ها (نسبت وزنی–حجمی ۱۰ درصد یا حدود ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۹۰۰ میکرولیتر PBS سرد) توزین و خرد شدند. نمونه‌ها با استفاده از [دستگاه، هموژنایزر اولتراسونیک کمپانی Hielscher مدل UP100H] هموژن گردیدند. هموژنات حاصل به مدت [۱۵ دقیقه] با دور [۱۰ , ۱۰۰۰ × g] در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد و مایع رویی (سوپرناتانت) برای اندازه‌گیری سطح MDA و سنجش غلظت تام پروتئین جمع‌آوری گردید.

MDA و تیوباربیتوریک اسید (TBA) با نسبت مشخصی با استفاده از کیت (کیت سنجش پراکسیداسیون لیپیدی Nalondi TM؛ شرکت ناوند سلامت، ارومیه، ایران) مخلوط شدند. تمام اندازه‌گیری‌ها طبق دستورالعمل سازنده برای آماده‌سازی معرف، دما و اتساع انجام شد. جذب مایع رویی برای MDA در طول موج ۵۵۰ نانومتر با استفاده از اسپکتروفتومتر (آلفا–۱۸۶۰، توماس ساینتیفیک، ایالات متحده آمریکا) و منحنی استاندارد اندازه‌گیری شد (۲۹).

ارزیابی ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC)

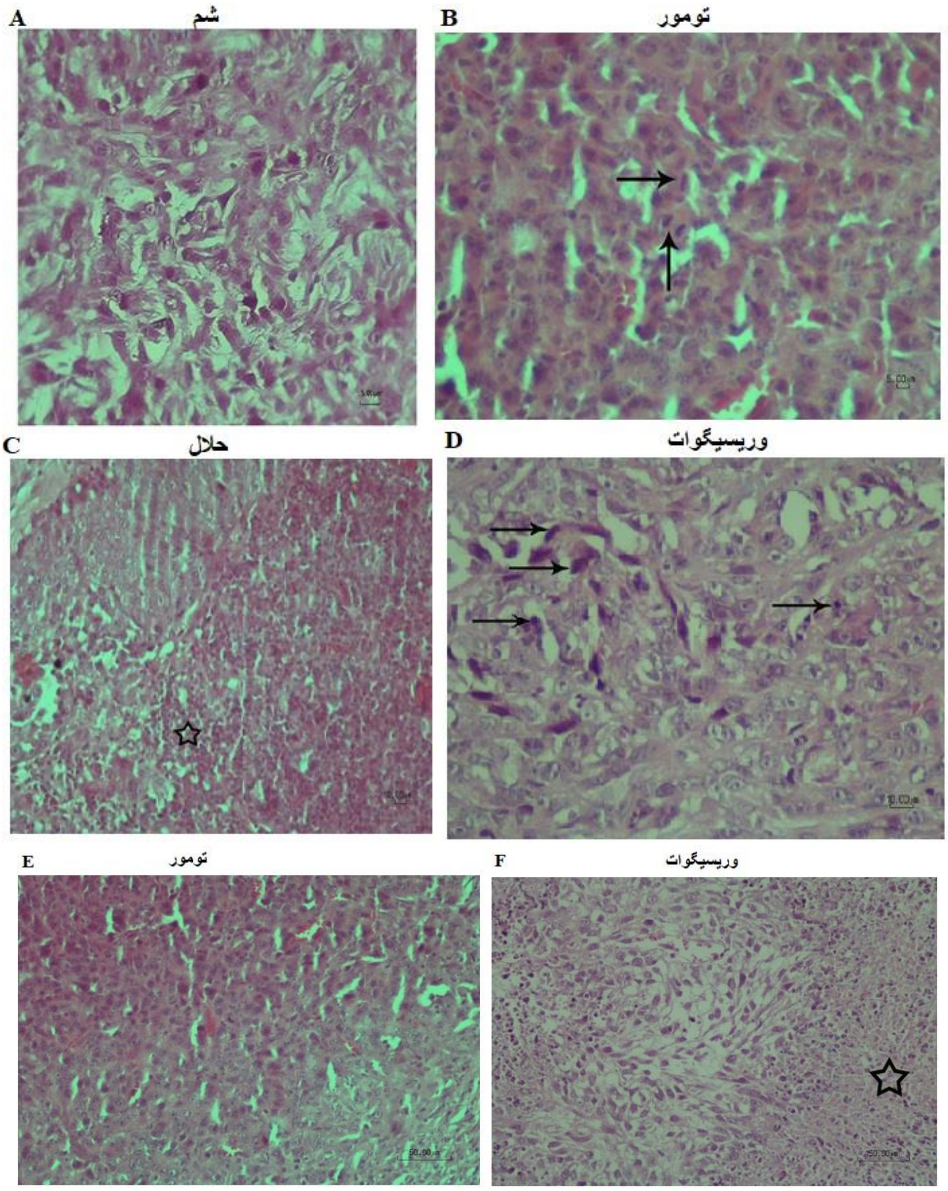
بافت‌های هموژنیزه قلب و ریه، برای TAC مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح TAC با استفاده از روش قدرت آنتی‌اکسیدانی کاهنده یون فریک (FRAP) و با استفاده از کیت تست TAC (Naxifer TM-TAC Kit Navand Salamt Co.، ارومیه، ایران) ارزیابی شد. تمام اندازه‌گیری‌ها مطابق دستورالعمل سازنده برای آماده‌سازی معرف، دما و رقیق‌سازی انجام شد. جذب محلول رویی برای TAC در طول موج ۵۳۰ نانومتر با استفاده از اسپکتروفتومتر (alpha-1860, Thomas scientific, USA) و منحنی‌های استاندارد اندازه‌گیری شد (۲۹).

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل داده‌های آماری، با کمک نرم‌افزار GraphPad Prism ورژن ۸ صورت گرفت. برای ارزیابی نرمال بودن داده ها از آزمون شاپیرووِیلک استفاده شد و جهت مقایسه بین گروه‌های مختلف از آزمون ANOVA یک‌طرفه و پست آزمون Tukey-Kramer استفاده شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین بیان شدند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظرگرفته شد (۳۰).

یافته‌ها

هیستوپاتولوژی توده تومور برای اثبات القای سرطان سینه در موش در گروه شم، ساختار بافت‌شناختی طبیعی بدون هرگونه تغییر پاتولوژیک مشاهده شد (شکل.1A). در گروه تومور، توده‌های توموری با سازمان‌یافتگی مشخص و تراکم سلولی بالا شکل گرفته بودند؛ سلول‌های توموری پلئومورفیسم خفیف و هسته‌های یوکروماتین گرد تا بیضی با هستک‌های مجزا را نشان دادند (شکل1B). مقاطع بافتی گروه حلال نیز دارای ویژگی‌های ساختاری و الگوی سلولی مشابه با گروه تومور بودند (شکل1C). در مقابل، در گروه دریافت‌کننده وریسیگوات، تراکم سلولی توده توموری کاهش یافته و وسعت کانون‌های نکروز و آپوپتوز در مقایسه با گروه‌های کنترل و حلال بارزتر بود (شکل1D).

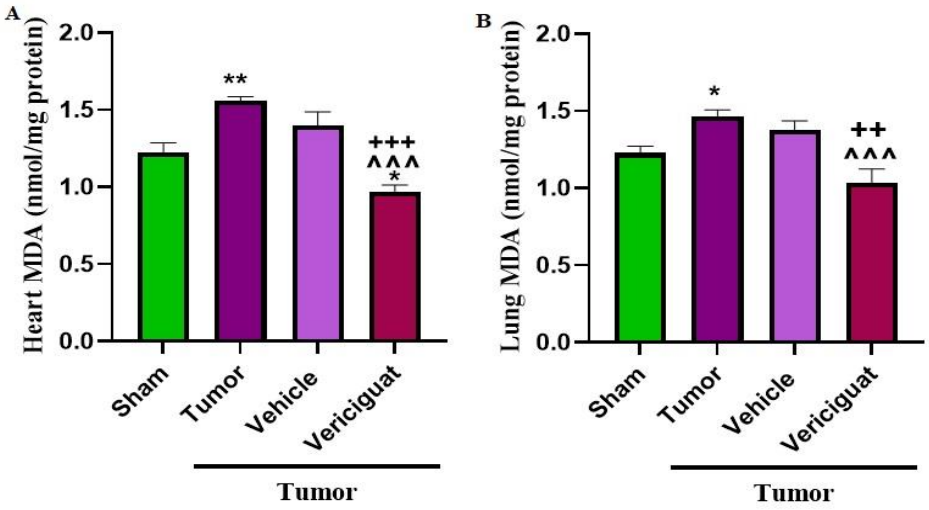


شکل ۱. بررسی هیستوپاتولوژی بافت پستان و توده‌های توموری با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین.(H&E)

(A) گروه شم: بافت طبیعی پستان موش با ساختار سلولی منظم و بدون علائم پاتولوژیک. B (گروه تومور): توده توموری متراکم و هایپرسلولار با استرومای اندک؛ سلول‌های توموری پلی‌مورفیک و هایپرکروماتیک (هسته‌های پررنگ) و هستک‌های بارز (پیکان‌ها) دیده می‌شوند. C (گروه حلال): توده توموری با سازمان‌یافتگی و تراکم سلولی مشابه با گروه تومور، همراه با ارتشاح سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای (ستاره) در حاشیه تومور. D (گروه وریسیگوات): کاهش چشمگیر تراکم سلولی و افزایش فضاهای بین‌سلولی ناشی از مرگ سلولی؛ تغییرات هسته‌ای دژنراتیو شامل پیکنوز (چروکیدگی و متراکم شدن هسته) و کاریورکسی (پیکان‌ها) قابل مشاهده است. (بزرگنمایی۴۰۰×) E و F ارتشاح التهابی در بزرگنمایی پایین‌تر: (بزرگنمایی۱۰۰×). به ترتیب در گروه تومور (E) و وریسیگوات (F) که نفوذ سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای (مونونوکلئر) (ستاره‌ها) را در اطراف بافت توموری نشان می‌دهد.

اثر تجویز وریسیگوات بر شاخص اکسیدانی MDA در قلب و ریه موش‌های ماده مبتلا به سرطان سینه

مقایسه سطح MDA در بین گروه‌های مختلف مطالعه در شکل۲ نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های درمانی برای سطح MDA (nmol/mg protein) در بافت قلب و ریه وجود دارد. آنالیز تکمیلی با استفاده از آزمون توکی نشان داد که سطح MDA در بافت قلب و ریه در گروه تومور در مقایسه با گروه شم به صورت معنی‌داری افزایش یافته است (P<۰/۰۱) برای قلب و (P<۰/۰۵) برای ریه. سطح MDA در بافت قلب گروه درمانی وریسیگوات در مقایسه با گروه حلال(P<۰/۰۰۱)، تومور (P<۰/۰۰۱) و شم (P<۰/۰۵)کاهش یافت. همچنین سطح این فاکتور در بافت ریه حیوانات درمان شده با وریسیگوات در مقایسه با گروه حلال (P<۰/۰۱) و تومور (P<۰/۰۰۱) به طور معناداری کاهش یافت.



شکل ۲. اثر تجویز داروی وریسیگوات بر شاخص اکسیدانی MDA در قلب و ریه موش‌های مبتلا به سرطان سینه.

در هر گروه ۶ عدد حیوان مورد مطالعه قرار گرفتند. هر ستون نشان‌دهنده‌ی میانگین ± خطای استاندارد میانگین است.

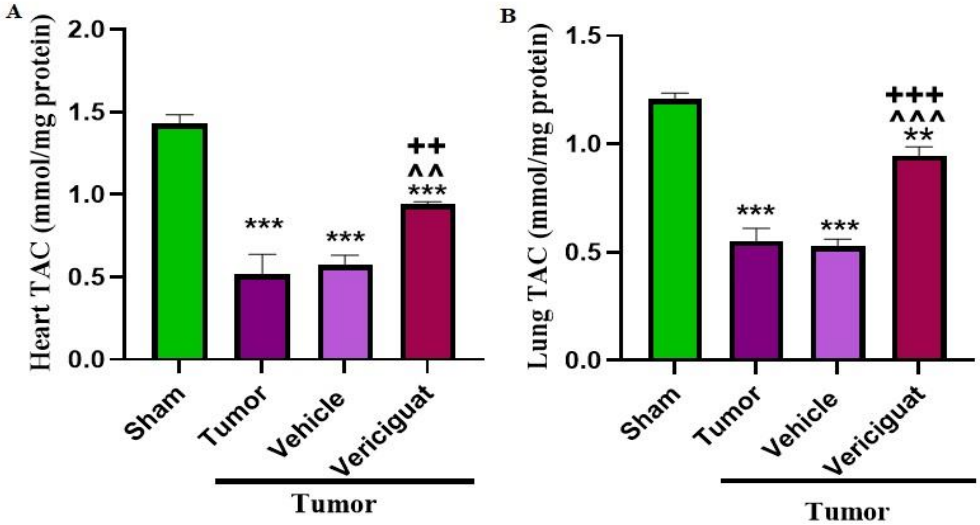
$p < ۰/۰۵$ * و $p < ۰/۰۱$ **اختلاف معنی‌دار با گروه شم

$p < ۰/۰۰۱$ ^^^ اختلاف معنی‌دار با گروه تومور

$p < ۰/۰۱$ ++ و $p < ۰/۰۰۱$ +++ اختلاف معنی‌دار با گروه حلال

اثر تجویز وریسیگوات بر شاخص آنتی‌اکسیدانی TAC در قلب و ریه موش‌های ماده مبتلا به سرطان سینه

مقایسه سطح TAC در بین گروه‌های مختلف مطالعه در شکل ۳ نشان داده شده است. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های درمانی برای سطح TAC (nmol/mg protein) در بافت قلب و ریه وجود دارد. آنالیز تکمیلی با استفاده از آزمون توکی نشان داد سطح TAC در بافت قلب در گروه تومور، حلال و وریسیگوات در مقایسه با گروه شم به صورت معنی‌داری کاهش یافته است (P<۰/۰۰۱). به علاوه، داروی وریسیگوات توانست سطح این فاکتور را نسبت به گروه حلال (P<۰/۰۱) و تومور (P<۰/۰۱) در بافت قلب به طور معنی‌داری افزایش دهد. در بافت ریه سطح ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در گروه تومور (P<۰/۰۰۱)، حلال (P<۰/۰۰۱) و وریسیگوات (P<۰/۰۱) در مقایسه با گروه شم به طور معنی‌داری کاهش یافت. درمان با وریسیگوات توانست سطح این فاکتور را در بافت ریه نسبت به گروه تومور و حلال به طور معناداری افزایش دهد (P<۰/۰۰۱).



شکل ۳. اثر تجویز داروی وریسیگوات بر شاخص آنتی اکسیدانی TAC در قلب و ریه موش‌های مبتلا به سرطان سینه

در هر گروه ۶ عدد حیوان مورد مطالعه قرار گرفتند. هر ستون نشان‌دهنده‌ی میانگین ± خطای استاندارد میانگین است.

$p < ۰/۰۰۱$ ***و $p < ۰/۰۱$ ** اختلاف معنی‌دار با گروه شم

$p < ۰/۰۱$ ^^و $p < ۰/۰۰۱$ ^^^ اختلاف معنی‌دار با گروه تومور

$p < ۰/۰۱$ ++ و $p < ۰/۰۰۱$ +++ اختلاف معنی‌دار با گروه حلال

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تجویز وریسیگوات بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت‌های قلب و ریهی موش‌های مادهی مبتلا به سرطان پستان انجام شد. نتایج نشان داد که ابتلا به سرطان پستان با افزایش میزان MDA و کاهش ظرفیت TACدر بافت‌های قلب و ریه همراه بود. همچنین، در مقایسه با گروه حلال و تومور تجویز وریسیگوات با کاهش MDA و افزایش TAC در این بافت‌ها همراه شد اما سطح این دو فاکتور در بافت قلب و ریه درمان شده با وریسیگوات در مقایسه با گروه شم کاهش یافت.

شواهد متعدد حاکی از آن است که سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی ROS بیش‌تری تولید می‌کنند و در معرض استرس اکسیداتیو قرار دارند (۳۱). از جمله این شواهد می‌توان به افزایش محصولات حاصل از واکنش‌های با واسطه‌ی ROS و ردیابی آنها در خون و ادرار و افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در پاسخ به استرس اکسیداتیو اشاره نمود (۳۲). افزایش تولید ROS در سلول‌های سرطانی می‌تواند ناشی از افزایش فعالیت متابولیکی، اختلال عملکرد میتوکندری، فعال‌شدن انکوژن‌ها، افزایش فعالیت گیرنده‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی وابسته به آن‌ها، و همچنین افزایش فعالیت آنزیم‌های تولیدکننده ROS، ازجمله اکسیدازها، سیکلواکسیژنازها، لیپواکسیژنازها و تیمیدین فسفریلاز باشد (۳۳).

فاکتور هسته‌ای اریتروئید۲ مرتبط با فاکتور ۲ (Nrf2) به‌عنوان تنظیم‌کنندهی اصلی پاسخ آنتی‌اکسیدانی، با کنترل بیان ژن‌های دفاعی مانند SOD، CAT و GPx در حفظ همئوستاز اکسایش–کاهش نقش دارد و اختلال احتمالی در این سامانه می‌تواند با افزایش ROS، پراکسیداسیون لیپیدی، استرس اکسیداتیو و پیشرفت تومور همراه شود (۳۱، ۳۴).

در مطالعه حاضر نیز القای سرطان پستان با کاهش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی همراه بود. ازسوی‌دیگر، لیپیدها بخش اصلی غشای پلاسمایی سلول‌ها را تشکیل می‌دهند و اسیدهای چرب غیراشباع چندگانهی موجود در غشا نسبت به حملهی اکسیداتیو حساس‌اند. پراکسیداسیون این اسیدهای چرب به تشکیل آلدهیدهای واکنش‌پذیری مانند مالون‌دی‌آلدئید (MDA) منجر می‌شود که می‌توانند با بازهای DNA واکنش داده و می‌تواند با آسیب DNA و افزایش احتمال جهش همراه باشد. بنابراین، افزایش سطح MDA در بافت قلب و ریهی حیوانات مبتلا به سرطان پستان در مطالعهی حاضر می‌تواند نشان‌دهنده‌ی افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب اکسیداتیو باشد (۳۵، ۳۶).

وریسیگوات یک محرک محلول گوانیلات سیکلاز است که از طریق افزایش تولیدcGMP ، علاوه بر ایجاد گشادشدن عروق، می‌تواند بر عملکرد قلب و عروق نیز اثر بگذارد. در مطالعه‌ای آزمایشگاهی توسط Zekri Nechar و همکاران، اثر وریسیگوات بر عملکرد میتوکندری و استرس اکسیداتیو در سلول‌های اندوتلیال میکرو عروق قلبی انسان (HCMEC) تحت شرایط پیش‌التهابی شبیه‌سازی‌شده بررسی شد. در این مطالعه، تیمار سلول‌ها با TNF-α موجب کاهش معنی‌دار پتانسیل غشای میتوکندری ΔΨm_و افزایش بیان پروتئین پرواکسیدانی gp91phoxو تولید ROS شد. تجویز وریسیگوات توانست کاهش پتانسیل غشای میتوکندری ناشی از TNF-α را تا حدی جبران کند و میزان gp91phox و تولید ROS را کاهش دهد. نویسندگان نتیجه گرفتند که وریسیگوات در شرایط پیش‌التهابی، عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشد و استرس اکسیداتیو را در سلول‌های HCMEC کاهش می‌دهد (۳۷). Jungtanasomboon و همکاران در مطالعه‌ای با عنوان اثر وریسیگوات بر عملکرد قلب و کیفیت میتوکندری در مدل نارسایی میترال موش، نشان دادند که وریسیگوات عملکردهای قلبی و بازسازی ساختاری قلب را در موش‌های صحرایی با فشار خون سیستولیک کمتر از مقادیر پایه به‌طور قابل‌توجه حفظ کرد. علاوه بر این، وریسیگوات به طور قابل توجهی کیفیت میتوکندری را با کاهش تولید ROS، دپلاریزاسیون و تورم در گروه‌های مطالعه بهبود بخشید و میزان ناحیه فیبروز نیز به طور قابل توجهی کاهش یافت. در نهایت آنها نتیجه گرفتند که وریسیگوات با حفظ کیفیت میتوکندریایی در موش‌های مبتلا به نارسایی قلبی ناشی از نارسایی میترال، اثرات محافظتی قلبی بر عملکرد قلب، فشار خون و فیبروز دارد (۳۸). آنتراسایکلین‌ها از داروهای بسیار موثر در برابر سرطان‌ها هستند (۳۹). اما به واسطه‌ی مکانیسم‌هایی مانند تشکیل رادیکال‌های آزاد (۴۰)، پراکسیداسیون لیپیدی (۴۱)، استرس اکسیداتیو (۴۲)، اختلال عملکرد میتوکندری (۴۳) و اختلال در تعادل یون‌های کلسیم در سلول‌های قلبی (۴۴) سبب کاردیومیوپاتی و سارکوپنی در بیماران سرطانی می‌شوند و بر بقای کلی و کیفیت زندگی بیماران تأثیر می‌گذارند (۴۵).

Harada و همکاران در یک مطالعه آزمایشگاهی نشان دادند که وریسیگوات به‌صورت وابسته به دوز، استرس اکسیداتیو و فسفریلاسیون ERK1/2 القاشده توسط آنژیوتانسین II را در کاردیومیوسیت‌ها کاهش می‌دهد؛ این اثر احتمالاً از طریق تقویت مسیر NO–sGC–cGMP–PKG و مهار پیام‌رسانی وابسته به ERK1/2 ایجاد می‌شود (۴۶) . در مطالعه‌ای دیگر تحت عنوان اثرات وریسیگوات بر سیگنالینگ ردوکس در کاردیومیوسیت بیان کردند که کاردیومیوسیت‌های جدا شده قلب موش‌های نوزاد با وریسیگوات (غلظت‌های ۰/۱، ۱ و ۱۰ میکرومولار) برای ۷۲ ساعت انکوبه شدند سپس جهت القای ROS آنژیوتنسین II (غلظت ۱ میکرومولار) استفاده گردید نتایج نشان داد که وریسیگوات می‌تواند استرس اکسیداتیو ناشی از آنژیوتنسین II و پس از فعال شدن سیگنالینگ ERK را سرکوب کند. سرکوب استرس اکسیداتیو توسط وریسیگوات می‌تواند منجر به فعال شدن بیشتر مسیر NO-sGC-cGMP و سبب بهبود چرخه محافظتی قلبی گردد (۴۷).

با اینکه در جستجوهای صورت گرفته مطالعاتی که نشان دهنده‌ی اثر وریسیگوات بر ارگان ریه باشد مشاهده نگردید اما به مانند مطالعات

صورت گرفته، در این تحقیق داروی وریسیگوات اثر مثبتی بر کاهش سطح میزان استرس اکسیداتیو ناشی از سرطان سینه در بافت قلب و ریه حیوانات مورد مطالعه داشت.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به بررسی تنها دو شاخص استرس اکسیداتیو، یعنی مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان(TAC)، اشاره کرد؛ بنابراین، درباره‌ی تغییرات سایر شاخص‌های اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی یا سازوکارهای مولکولی اثر وریسیگوات نمی‌توان نتیجه‌گیری قطعی کرد. همچنین، بیان یا فعالیت مستقیم آنزیم‌ها و مسیرهای دفاع آنتی‌اکسیدانی، ازجمله Nrf2، سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز، ارزیابی نشد. همچنین، ارزیابی بافت‌شناختی اختصاصی قلب و ریه برای شناسایی یا رد متاستاز انجام نشد؛ بنابراین، درباره‌ی وجود متاستاز در این اندام‌ها نمی‌توان نتیجه‌گیری کرد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که سرطان سینه با ایجاد استرس اکسیداتیو سیستمیک، منجر به افزایش MDA و کاهش TAC در بافت‌های قلب و ریه می‌گردد. درمان با وریسیگوات توانست این تغییرات را به طور معنی‌داری معکوس نماید که نشان‌دهنده اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی این دارو است.

به نظر می‌رسد وریسیگوات می‌تواند به عنوان یک عامل محافظتی در برابر عوارض قلبی–ریوی ناشی از سرطان سینه مورد توجه قرار گیرد، هرچند مطالعات بیشتری برای تأیید این یافته‌ها لازم است.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان با کد اخلاق IR.KMU.AEC.1402.078 مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است.

تضاد منافع

تضاد منافع توسط نویسندگان اعلام نشده است.

مشارکت نویسندگان

ح. ب و آ. ا: مفهوم‌سازی و روش شناسی؛ م.م و ح.ط. ع: جمع‌آوری داده‌ها؛ آمارگر مستقل: تحلیل داده ها؛ ح. ب، م.ح، م.م، م.ن: نظارت؛ م.ح: مدیریت پروژه؛ م.م و ح.ط.ع: نگارش پیش‌نویس اصلی؛ ح.ط.ع: نگارش بررسی و ویرایش نهایی.

حمایت مالی

این پژوهش توسط مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان تأمین مالی شده است.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی کرمان به خاطر حمایت مالی تشکر می شود.

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
2. Farhood B, Geraily G, Alizadeh A. Incidence and mortality of various cancers in Iran and compare to other countries: a review article. Iran J Public Health. 2018;47(3):309.
3. Roshandel G, Ferlay J, Ghanbari-Motlagh A, Partovipour E, Salavati F, Aryan K, et al. Cancer in Iran 2008 to 2025: recent incidence trends and short-term predictions of the future burden. Int J Cancer. 2021;149 (3): 594-605.
4. Li W, Li N, Tang Y, Li B, Liu L, Zhang X, et al. Biological activity evaluation and structure–activity relationships analysis of ferulic acid and caffeic acid derivatives for anticancer. Bioorg Med Chem Lett. 2012;22(19):6085-8.
5. Feng Y ,Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes Dis. 2018;5(2):77-106.
6. Khan YS, Fakoya AO, Sajjad H. Anatomy ,Thorax: Mammary Gland. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2025.
7. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma K. Various types and management of breast cancer: an overview. J adv pharm technol res. 2010;1(2):109-26.
8. Schrörs B, Boegel S, Albrecht C, Bukur T, Bukur V, Holtsträter C, et al. Multi-omics characterization of the 4T1 murine mammary gland tumor model. Front Oncol. 2020;10:1195
9. Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S. Mouse 4T1 breast tumor model. Curr Protoc Immunol. 2001 May;Chapter 20:Unit 20.2.
10. Cenini G, Voos W. Role of mitochondrial protein quality control in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases. Curr Alzheimer Res. 2016;13(2):164-73.
11. Abd El HAHM. Lipid peroxidation end-products as a key of oxidative stress :effect of antioxidant on their production and transfer of free radicals. Lipid peroxidation: IntechOpen; 2012.
12. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. Chest. 2013;144(1):266-73.
13. Vannuccini F, Campora A, Barilli M, Palazzuoli A. Vericiguat in heart failure: characteristics, scientific evidence and potential clinical applications. Biomedicines. 2022;10(10):2471.
14. Münzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):212-29.
15. Kramer F, Voss S, Roessig L, Igl BW, Butler J, Lam CS, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2020;22(9):1675-83.
16. Rogers LK, Cismowski MJ. Oxidative stress in the lung–the essential paradox. Curr Opin Toxicol. 2018;7:37-43.
17. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. Eur Respir J. 2006 Jul;28(1):219-42.

18. Trujillo ME, Ayalasomayajula S, Blaustein RO, Gheyas F. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science. CTS. 2023;16(12):2458-66.
19. Harada T, Kondo H, Nakamura K ,He Y, Goto S, Takahashi M, et al. Soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat attenuates angiotensin II-induced oxidative stress and cardiac remodeling. Circulation. 2025;89(7):982-91.
20. Ma T, Wu Cb, Shen Qx, Wang Q, Zhou Q. TRIM52 knockdown inhibits proliferation, inflammatory responses and oxidative stress in IL-1β-induced synovial fibroblasts to alleviate temporomandibular joint osteoarthritis. J Cell Mol Med. 2024;28(8):e18244.
21. Hulot J-S, Trochu J-N, Donal E, Galinier M, Logeart D, De Groote P, Juilliere Y. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(14):1847-55.
22. Adhab AH, Altalbawy FM, Mahdi MS, Baldaniya L, Omar TM, Ganesan S, et al. NADPH oxidases in cancer therapy-induced cardiotoxicity: mechanisms and therapeutic approaches. Cardiovasc Toxicol. 2025;25(4):631-49.
23. Talebileili M, Delirezh N, Abtahi Foroushani M. Investigating Spleen-cell-conditioned Medium Treated with Different Concentrations of Adenosine on 4T1 Breast Cancer Cells. Intern med today. 2022;29(1):18-26.
24. Safaee A, Kheirandish R, Rajizadeh MA, Rezaei MH, Madadizadeh E, Bagheri MM, et al. Novel effects of vericiguat, alone and combined with high-intensity interval training, on brain function in mice with breast cancer: a histopathological and behavioral study. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2026;399(4):6035-50.
25. Bashiri H, Emadi L, Jonaidi H, Azizi S. Vericiguat as an adjunct to temozolomide therapy improves behavioral and tumor outcomes in experimental glioblastoma. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2026:1-18.
26. Chen W, Wu Y, Li W, Song M, Xu K, Wu M, Lin L. Vericiguat improves cardiac remodelling and function in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2025;12(3):1807-17.
27. Van Pelt LF. Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats. J Am Vet Med Assoc. 1977;171(9):842-4.
28. Olyayie HT, Nematollahi-Mahani SN, Jafarinejad-Farsangi S, Sheikhbahaei F, Mehrabani M, Pourjafari F, et al. From tumor reduction to behavioral improvement and cytokine balance: Therapeutic role of petroleum ether extract of Teucrium polium in a rat model of C6-induced glioblastoma. Metab Brain Dis. 2026;41 (1):99.
29. Soltaninejad F, Shafiei G, Rafie F, Nematollahi-Mahani SN, Pourjafari F, Haghpanah T, Afarinesh MR. Ovarian epigenetics modifications following lifestyle interventions by exercise and alternate-day feeding in letrozole-induced PCOS rats. Sci Rep. 2025;15(1):25557.
30. Moslemizadeh A, Nematollahi MH, Amiresmaili S, Faramarz S, Jafari E, Khaksari M, et al. Combination therapy with interferon-gamma as a potential therapeutic medicine in rat's glioblastoma: A multi-mechanism evaluation. Life Sci. 2022;305:120744.
31. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Valle NR-D, Huang P. Redox regulation of cell survival. Antioxid Redox Signal. 2008;10(8):1343-74.
32. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. Drug Resist Updat. 2004;7(2):97-110.
33. Liou G-Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. Free Radic Res. 2010;44(5):479-96.
34. Bensaad K, Vousden KH. p53: new roles in metabolism. Trends Cell Biol. 2007;17(6):286-91.
35. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. Biochim Biophys Acta. 2008;1777(10):1249-62.
36. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014(1):360438.
37. Zekri Nechar K, Cucicea T, Martínez Martínez CH, Cuadrado Corrales N, López de Andrés A, Jiménez García R, ZAMORANO LEON JJ, editors. Beneficial effect of Vericiguat on mitochondrial function and oxidative stress in human cardiac microvascular endothelial cells. In vitro study. cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications Conference; 2024.
38. Jungtanasomboon P, Nussaro S, Winwan H, Suebthawinkul P, Boonpala P, Dong VNK, et al. Vericiguat preserved cardiac function and mitochondrial quality in a rat model of mitral regurgitation. Life Sci. 2023;328:121929.
39. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. J Am Coll Cardiol. 2012;60(24):2504-12.
40. Qiu Y, Jiang P, Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1242596.
41. Russo M, Della Sala A, Tocchetti CG, Porporato PE, Ghigo A. Metabolic aspects of anthracycline cardiotoxicity. CURR TREAT OPTION ON. 2021;22(2):18.
42. Carrasco R, Castillo RL, Gormaz JG, Carrillo M, Thavendiranathan P. Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021(1):8863789.
43. Huang J, Wu R, Chen L, Yang Z, Yan D, Li M. Understanding anthracycline cardiotoxicity from mitochondrial aspect. Front Pharmacol. 2022;13:811406.
44. Seara FA, Kasai-Brunswick TH, Nascimento JH, Campos-de-Carvalho AC. Anthracycline-induced cardiotoxicity and cell senescence: new therapeutic option? Cell Mol Life Sci. 2022;79(11):568.
45. Quagliariello V, Berretta M, Bisceglia I ,Giacobbe I, Iovine M, Giordano V, et al. The sGCa vericiguat exhibit cardioprotective and anti-sarcopenic effects through NLRP-3 pathways: potential benefits for anthracycline-treated cancer patients. Cancers. 2024;16(8):1487.
46. Chen W, Wu Y, Li W, Song M, Xu K, Wu M, Lin L. Vericiguat improves cardiac remodelling and function in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy. ESC heart failure. 2025;12(3):1807-17.
47. Harada T, Kondo H, Yamasaki H, Takahashi M, Takano M, Akioka H, et al. Effects of vericiguat on redox signaling in cardiomyocyte. Eur Heart J. 2023;44:ehad655. 963.