JAMS
Journal of Arak University of Medical Sciences
2019; 21(7)
Journal Homepage: http://jams.arakmu.ac.ir

ORIGINAL RESEARCH

# Investigation of the Antioxidant Activity and Toxicity of Schiff Bases Complex N, N' Di Pirodexil 1, 4 Butadiamin on Breast Cancer Cell Line (MCF7)

**Zohre Sadat Tabatabayi[1], Masoud Homayouni-Tabrizi[1*], Ali Neamati[1]**

*1. Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.*

## ARTICLE INFORMATION

***Article history***

***Received:*** *28 April 2018*

***Accepted:*** *10 November 2018*

***Published online:*** *04 February 2019*

***Keywords***

*Antioxidant*

*Cancer*

*Schiff base complex N, N' di pirodexil*

**** Corresponding Author:***

*Masoud Homayouni-Tabrizi; P.O. Box 91735413, Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.*

***Fax:*** *+98 51 3843 5050*

***Email:*** *mhomayouni6@gmail.com*

## ABSTRACT

**Background and Aim:** Increasing metabolism and production of free radicals in the body are among the factors causing increased oxidative stress, weakened the antioxidant system, and some diseases, including cancer. The purpose of this study was to investigate the antioxidant activity and toxic effect of the Schiff base manganese II compound N, N' di pirodexil 1, 4 butadiamin.

**Materials and Methods:** The antioxidant capacity of the Schiff base manganese II complex N, N' di pirodexil 1, 4 butadiamin at the concentrations of 62.5, 125, 250, and 500 µg/ml was Investigated using the 1.1-diphenyl-2-picricyl-hydrazyl (DPPH) technique. We also evaluated the toxic effect of the mentioned Schiff bases complex at concentrations of 0, 62.5, 125, 250 and 500 µg/ml by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) at 24, 48 and 72 hours on a breast cancer cell line (MCF7 [Michigan Cancer Foundation-7]).

**Ethical Considerations:** In this study, research ethical principles were considered.

**Findings:** The antioxidant capacity of Schiff bases manganese II complex N, N di pirodexil 1, 4 butadiamin at the concentration of 500 µg/ml was 38.83%. Further, considering the toxic effect of the Schiff bases on the MCF7 cell line, the results showed that IC50 at 24, 48 and 72 hours was about 124, 245 and 470 µg/ml, respectively.

**Conclusion:** The results obtained from the review of the antioxidant capacity of the Schiff base manganese II complex N, N' di pirodexil 1, 4 butadiamin compared to (BHA) butylated hydroxyanisole suggest that the compound can be effective in free radical inhibition.

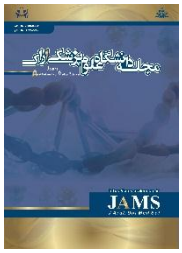
© Copyright (2019) Arak University of Medical Sciences

Use your device to scan and read this article online:

Tabatabayi ZS., Homayouni-Tabrizi M., Neamati A. Investigation of the Antioxidant Activity and Toxicity of Schiff Bases Complex N, N' Di Pirodexil 1, 4 Butadiamin on Breast Cancer Cell Line (MCF7). J Arak Uni Med Sci. 2019; 21(7): 58-67.

This open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

JAMS
مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک
دوره بیست و یک، شماره هفت، بهمن و اسفند ۱۳۹۷
journal homepage: http://jams.arakmu.ac.ir



مقاله پژوهشی

# بررسی فعالیت آنتی اکسیدانی و سمیت ترکیب شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و N'–دی پیر یدوکسیل ( ۱و۴ بوتان دی آمین ) بر روی رده سلول‌های سرطان پستان (MCF7)

زهره السادات طباطبایی[۱]، مسعود همایونی تبریزی[۱*]، علی نعمتی[۱]

۱. گروه زیست شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

## اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۲/۰۸

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۸/۱۹

تاریخ انتشار: ۹۷/۱۱/۱۵

## واژگان کلیدی

آنتی اکسیدان

ترکیب شیف باز N وN'–دی پیریدوکسیل

سرطان

*نویسنده مسئول:

مسعود همایونی تبریزی

آدرس پستی: ایران، مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، گروه زیست شناسی، کد پستی: ۹۱۷۳۵۴۱۳.

نمابر: +98 51 3843 5050

E-mail:
mhomayouni6@gmail.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** افزایش متابولیسم و تولید رادیکال‌های آزاد در بدن از جمله عوامل ایجادکننده استرس اکسیداتیو، تضعیف سیستم آنتی اکسیدانی و بروز بعضی بیماری‌ها از جمله سرطان است. هدف از این مطالعه، بررسی فعالیت آنتی اکسیدانی و اثر سمیت ترکیب شیف باز کمپلکس منگنز II از شیف باز N و N′–دی پیریدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) است.

**مواد و روش‌ها:** ظرفیت آنتی اکسیدانی ترکیب شیف باز کمپلکس منگنز II از شیف باز N و N′–دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) در غلظت‌های ۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به روش DPPH (۱،۱-دیفنیل-۲ -پیکریل- هیدرازیل) بررسی شد. هم‌چنین، اثر سمیت ترکیب شیف باز ذکرشده در غلظت‌های صفر، ۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به روش MTT (۳- [۴- دیمتیل تیازول- ۲- ئیل] -۵-۲-دیفنیل تترازولیوم بروماید) در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بر روی سلول‌های سرطان پستان ( MCF7Michigan Cancer Foundation-7) بررسی شد.

**ملاحظات اخلاقی:** در این مطالعه، تمامی اصول اخلاق در پژوهش رعایت شده است.

**یافته‌ها:** ظرفیت آنتی اکسیدانی ترکیب شیف باز کمپلکس منگنز II از شیف بازN و-N′ دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) در غلظت ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر ۳۸/۸۳ درصد به‌دست آمد و اثر سمیت شیف باز موردنظر روی رده سلولی MCF7 IC50 در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت به ترتیب حدود ۱۲۴، ۲۴۵ و ۴۷۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بوده است.

**نتیجه‌گیری:** ظرفیت آنتی اکسیدانی ترکیب شیف باز کمپلکس منگنز II از شیف باز N و N'-دی پیریدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) در مقایسه با BHA (Butylated hydroxyanisole) قابلیت مهار رادیکال آزاد را دارد.

تمامی حقوق انتشار این اثر، متعلق به دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد.

## ۱. مقدمه

سرطان یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین دلایل مرگ و میر در جهان و به عنوان یک موضوع مهم مورد توجه حوزه علم پزشکی است که در اثر اختلال در فرآیند تکثیر سلولی ایجاد می‌شود. این بیماری به‌دلیل موتاسیون یا نوعی فعال شدن غیرطبیعی ژن‌هایی که میتوز سلول را کنترل می‌کنند ایجاد می‌شود (۱). اختلال در عملکرد برخی ژن‌ها می‌تواند منجر به سرطان گردد. از این میان می‌توان انکوژن‌ها را نام برد که با فعالیت بیش از حد خود موجب رشد مهارناپذیر سلول‌ها می‌شوند (۲). سرطان پستان از شایع ترین سرطان‌ها در زنان و اولین دلیل مرگ ناشی از سرطان در زنان ۴۰ تا ۴۴ ساله می‌باشد (۳). سرطان پستان معمولاً به صورت رشد غیرطبیعی سلول‌ها در غدد تولید کننده شیر (لوبول) یا در مجاری که لوبول را به نوک پستان مرتبط می‌سازد (داکت) است. شایع‌ترین نشانه فیزیکی آن، توده بدون درد است (۴). از جمله عوامل موثر در سرطان پستان می‌توان به سن، جنس، قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، شرح حال خانوادگی و استعداد ژنتیکی اشاره کرد. این عوامل می‌توانند اثرات خود را از طریق استرس اکسیداتیو نشان دهند. استرس اکسیداتیو عدم تعادل در سیستم آنتی اکسیدانی است که سبب آسیب به آنتی اکسیدان‌ها می‌شود و اولین بار مورد توجه سیز و همکاران قرار گرفت (۵). از جمله عواملی که سبب افزایش استرس اکسیداتیو در سطح سلولی می‌شود رژیم غذایی، قرار گرفتن در معرض الکل، فعالیت بدنی شدید، عفونت و داروها است. رادیکال‌های آزاد در نتیجه متابولیسم طبیعی سلولی ایجاد می‌شوند. ROS (Reactive oxygen species) و RNS (Reactive nitrogen species) به ترتیب گونه فعال اکسیژن و گونه فعال نیتروژن هستند که این ترکیبات در سطح متوسط یا پایین اثرات مفیدی در عملکرد ایمنی، پاسخ میتوزی و مسیر سیگنال سلولی دارند، ولی در غلظت‌های بالا سبب تولید استرس اکسیداتیو و استرس نیتروزیو می‌شوند که به پتانسیل مولکول‌های زیستی آسیب می‌رسانند (۶، ۷). آنتی اکسیدان‌ها اولین خط دفاعی در برابر رادیکال‌های آزاد هستند. بدن انسان سیستم حفاظت آنتی اکسیدانی تکامل یافته‌ای دارد که شامل موارد ذیل می‌شود:

۱) آنزیم‌های آنتی اکسیدان شامل سوپر اکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز که واکنش رادیکال آزاد را کاتالیز می‌کنند.

۲) پروتئین متصل کننده فلز شامل فریتین، لاکتوفرین و آلبومین که آهن آزاد و فلز مس را جدا می‌کند و توانایی کاتالیز واکنش اکسیداتیو را دارد.

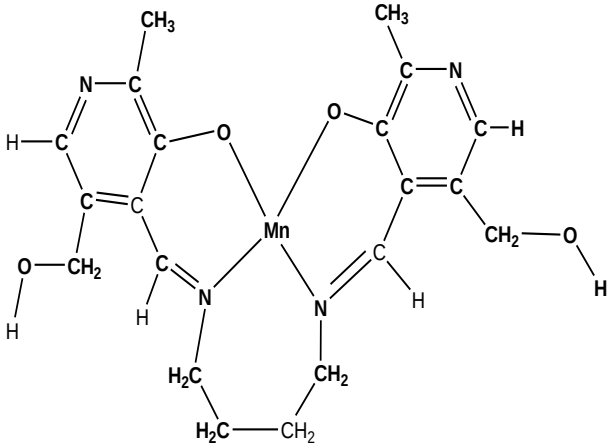
۳) مواد غذایی مشتق شده از آنتی اکسیدان‌ها مانند آسکوربیک اسید (ویتامین C)، توکوفرول ها و توکوترینول ها (ویتامینE) (۸، ۹).

علاوه بر این موجودات با استفاده از واکنش‌های کاتالاز، پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز قادر به خنثی سازی رادیکال‌های آزاد هستند.

شیف بازها عنوان لیگاند کی لیت‌کننده در شیمی کئوردیناسیون فلزات واسطه هستند و هم‌چنین در فلزات گروه اصلی نقش دارند که دارای خاصیت الکترونی، حلالیت مناسب در حلال‌های رایج و تنوع ساختاری است (۱۰). کمپلکس‌های شیف باز تاثیر زیادی در واکنش‌های اکسیداسیون استیرن، اپوکسایش آلکان‌ها، اکسایش سولفیدها به سولفوکسید به عنوان کاتالیزور دارند (۱۱). از جمله کاربردهای شیف باز می‌توان به خواص مغناطیسی، خواص کاتالیزگری، خواص دارویی، خواص نوری غیرخطی، خواص دارویی و خواص فلوئورسانی اشاره کرد (۱۱-۱۴).

شیف باز N و N′-دی پیریدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) یک لیگاند چهار دندانه به شمار می‌رود. از طریق دو اتم اکسیژن فنولاتی و دو اتم نیتروژن آزومتینی به فلز منگنز کئوردینه می‌شود. فرمول شیمیایی کمپلکس شیف باز $C20H24MnN4O4$ و جرم مولی آن $M=439\ g.mol^{-1}$ است.

شکل ۱ ساختار کمپلکس منگنز (II) از شیف باز را نشان می‌دهد.



**شکل ۱.** ساختار کمپلکس منگنز(II) از شیف باز N,N′-dipyridoxyl (1,4-diaminobutane) یا N,N′-dipyridoxyl (1,4-butanediamine)

آسیب اکسیداتیو به DNA، پروتئین‌ها و دیگر ماکرومولکول‌ها از جمله عوامل داخلی است که سبب بیماری‌هایی از قبیل بیماری‌های قلبی عروقی، نقص سیستم ایمنی، عملکرد غیرطبیعی مغز و سرطان می‌شود که جهت بررسی ظرفیت آنتی اکسیدانی ترکیبات مختلف از روش حذف رادیکال‌های DPPH می‌توان استفاده کرد.

## ۲. مواد و روش‌ها

### سنجش فعالیت آنتی اکسیدانی به روش DPPH

DPPH اولین روش ارزیابی پتانسیل آنتی اکسیدانی یک ترکیب، عصاره یا سایر منابع بیولوژیکی است. در این روش عصاره یا ترکیب موردنظر با محلول DPPH (۱،۱ -دیفنیل- ۲ -پیکریل- هیدرازیل) ترکیب می‌شود و جذب آن پس از یک دوره تعریف‌شده ثبت می‌شود. این روش توسط BLOIS (۱۹۵۸) با هدف تعیین فعالیت آنتی اکسیدانی به روش مشابه با استفاده از رادیکال آزاد DPPH مورد ارزیابی قرار گرفته است (۱۵).

برا ی انجام آزمایش، ۰/۱ مولار DPPH در اتانول ۹۵ درصد تهیه شد و به نسبت مساوی ۱ به ۱ با ترکیب شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و N′-دی پیریدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) ترکیب شد. محلول به‌دست آمده به مدت ۳۰ دقیقه و دمای ۳۷ درجه در محیط تاریک قرار گرفت و در نهایت جذب نمونه در طول موج ۵۱۷ نانومتر بررسی شد.

در تست DPPH از یک آنتی اکسیدان استاندارد به نام BHA برای مقایسه فعالیت ترکیب شیف باز N و N′ دی پیریدوکسیل استفاده شد.

برای تعیین مقدار IC50 (غلظت لازم برای مهار ۵۰ درصد فعالیت آنتی اکسیدانی تعریف می‌شود) برای ترکیب شیف باز کمپلکس منگنز II از شیف باز N و N′-دی پیریدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) و ترکیب استاندارد استفاده شد. آزمایش در ۵ غلظت متفاوت از ترکیب شیف باز مورد نظر و استاندارد BHA انجام شد. هر آزمایش در ۳ نوبت انجام گرفت و مقادیر میانگین ملاک محاسبات قرار گرفت.

درصد فعالیت رادیکال‌زدایی از طریق رابطه زیر محاسبه می‌شود:

درصد مهار رادیکال DPPH = (AControl – ASample/AControl) × 100

AControl = جذب محلول شاهد که شامل محلول DPPH ۰/۱ میلی مولار و اتانول ۹۵ درصد به جای ترکیب شیف باز N و N′ دی پیریدوکسیل است

ASample = جذب محلول که شامل ترکیب شیف باز N و N′-دی پیریدوکسیل است.

### بررسی اثر سمیت شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و N′-دی پیریدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) بر روی سلول‌های سرطان پستان (MCF7)

بعضی از شیف بازها اثرات جانبی مضری روی سلول میزبان دارند. به همین دلیل قبل از استفاده از این ترکیبات باید اثرات سمی آن را روی یک رده سلولی بررسی کنیم. ابتدا رده سلولی MCF7 در محیط کشت RPMI، سرم جنینی گاوی (FBS) ۱۰ درصد و ۱میلی‌لیتر پنی سیلین/استرپتومایسین و سپس در انکوباتور $CO_2$ دار جهت کشت قرار گرفتند. آزمایش MTT برای بررسی تاثیر داروها روی رشد سلول‌ها، سمیت سلولی ترکیبات دارویی فرآورده‌های گیاهی و سایر مواد شیمیایی است. در این تست از نمک زرد رنگ و محلول تترازولیم استفاده می‌کنیم که به اختصار MTT نامیده می‌شود. ابتدا سلول‌ها در

پلیت ۹۶ خانه کشت داده شد، سپس به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار گرفت. پس از انکوباسیون محلول رویی تخلیه و محلول حاوی غلظت‌های مختلف شیف باز اضافه شد و به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در انکوباتور نگهداری شد. آزمایش برای هر غلظت از شیف باز در سه چاهک تکرار شد. برای تهیه محلول رنگ MTT در ابتدا مقدار ۵ میلی گرم از پودر زرد رنگ MTT در ۱ میلی‌لیتر از بافر فسفات نمکی حل شد تا محلول رنگ MTT به‌دست آید، سپس توسط فیلتر ۰/۲ میکرومتر استریل و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد در محیط تاریک نگهداری شد. سپس به هر یک از خانه‌ها ۲۰ میکرولیتر محلول MTT اضافه و به مدت ۴ ساعت در انکوباتور قرار دادیم. در طی زمان نگه‌داری، MTT توسط سیستم سوکسینات‌دهیدروژناز که یکی از آنزیم‌های چرخه تنفسی میتوکندری‌ها ماست، احیاء می‌شود و کریستال‌های آبی‌رنگ فورمازان را تولید می‌نماید. این کریستال‌ها در آب غیر محلول بوده و برای این‌که به فرم محلول درآید باید به آن DMSO اضافه گردد؛ پس از ۴ ساعت نگه‌داری در انکوباتور، محیط حاوی MTT هر چاهک خارج می‌شود و ۱۵۰ میکرولیتر DMSO به آن اضافه می‌گردد. سپس جذب نوری محلول حاصل در طول‌موج ۵۷۰ نانومتر توسط دستگاه الایزاریدر خوانده می‌شود که شدت رنگ در هر خانه معیاری از سلول‌های زنده می‌باشد.

$$\text{درصد زیستایی سلول} = \frac{\text{جذب نمونه تیمار شده}}{\text{جذب نمونه کنترل}} \times ۱۰۰$$

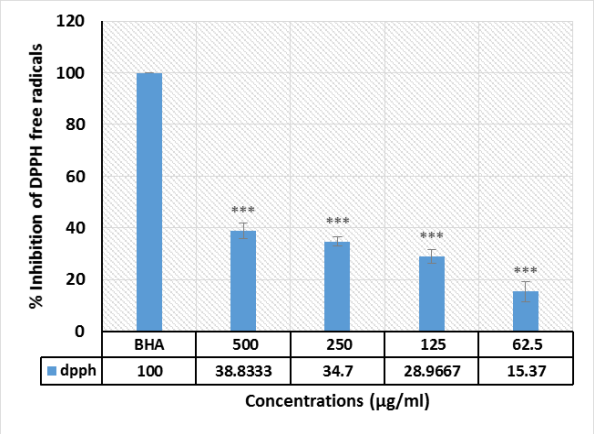
جهت بررسی فعالیت آنتی اکسیدانی و توان حیاتی سلول‌های تحت تیمار با ترکیب شیف باز و مقایسه آن با نمونه استاندارد ابتدا تمامی ODهای (جذبی که دستگاه می‌دهد) به دست‌آمده از دستگاه به فرمول‌های خاص خود منتقل و اعداد حاصل به نرم افزار SPSS منتقل گردید و از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. سپس قیاس میانگین‌ها با روش حداقل تفاوت معنی‌دار LSD (least significant diffrences) صورت پذیرفت. مقدار Error bar بر روی نمودارها، میانگین±انحراف معیار و سطح اطمینان ۵ درصد برای محاسبات در نظر گرفته شد.

## ۳. ملاحظات اخلاقی

ملاحظات طبق اصول اخلاق در پژوهش رعایت شده است.

## ۴. یافته‌ها

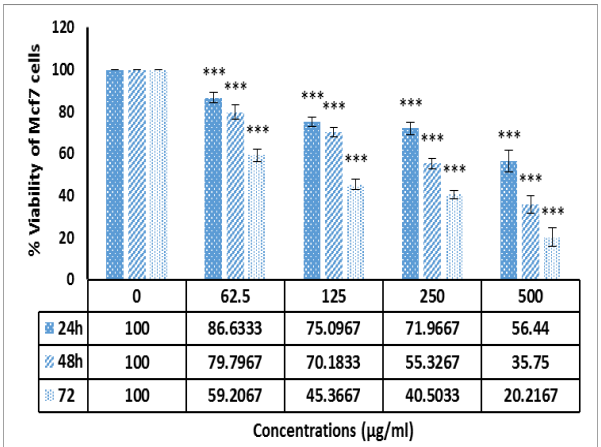
طی آزمایش انجام شده جهت بررسی ارزیابی پتانسیل آنتی اکسیدانی ترکیب شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و′N-دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) مشخص شد که شیف باز موردنظر در حذف رادیکال DPPH اثر وابسته به غلظت داشته، به طوری که فعالیت جذب رادیکال DPPH در غلظت‌های بالاتر شیف باز افزایش یافت. در نمودار ۱ فعالیت جذب رادیکال DPPH توسط ترکیب شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و ′N-دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) در مقایسه با BHA به عنوان کنترل مثبت نشان داده شده است. فعالیت جذب رادیکال شیف باز و BHA به عنوان کنترل مثبت در غلظت ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ترتیب ۳۸/۸۳ و ۱۰۰ درصد به‌دست آمد. همان‌طور که در این نمودار ملاحظه می‌شود، در حدود ۵۰ درصد از رادیکال‌های آزاد DPPH، در غلظت حدود بالای ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر شیف باز مهار شده‌اند.




**نمودار ۱.** فعالیت آنتی اکسیدانی شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و′N-دی پیر یدوکسیل ( ۱و۴ بوتان دی آمین ) با استفاده از آزمون DPPH، در این آزمون BHA به عنوان استاندارد مورد استفاده قرار گرفت. داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار گزارش گردیده است. ***p<۰/۰۰۱ .

نتایج به‌دست آمده از اثر سمیت شیف باز روی رده سلولی MCF7 حاکی از آن است که درصد زیستایی سلول‌ها بستگی

به دوز شیف باز و زمان تیمار دارد. در غلظت کم‌تر درصد بقای سلول بیشتر است و در غلظت‌های بالاتر، این سلول‌ها به میزان بیشتری دچار مرگ و میر می‌شوند و درصد بقای سلول کاهش می‌یابد. IC50 در رده سلولی MCF7 در ۲۴، ۴۸ و۷۲ ساعت به ترتیب حدود ۱۲۴، ۲۴۵ و ۴۷۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر گزارش شده است.




| | 0 | 62.5 | 125 | 250 | 500 |
|---|---|---|---|---|---|
| 24h | 100 | 86.6333 | 75.0967 | 71.9667 | 56.44 |
| 48h | 100 | 79.7967 | 70.1833 | 55.3267 | 35.75 |
| 72 | 100 | 59.2067 | 45.3667 | 40.5033 | 20.2167 |

**نمودار ۲.** اثر شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و N′-دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) بر درصد زیستایی سلول‌های سرطان پستان ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تیمار با شیف باز و داده‌ها در سطح ***p<۰/۰۰۱ معنی‌دار می‌باشد.

## ۵. بحث

هدف از این مطالعه بررسی فعالیت آنتی اکسیدانی و اثر سمیت ترکیب شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و N′-دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) بر روی رده سلولی سرطان سینه(MCF7) است. نتایج تست آنتی اکسیدانی DPPH کمپلکس شیف باز منگنزII از شیف باز N و N'-دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین)، درصد مهار جذب رادیکال DPPH در غلظت ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر ۳۸/۸۳ درصد به‌دست آمد. هم‌چنین نتایج حاصل از تست MTT سمیت شیف باز مذکور روی رده سلولی سرطان پستان به این صورت است که IC50 در ۲۴، ۴۸ و۷۲ ساعت به ترتیب حدود ۱۲۴، ۲۴۵ و ۴۷۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر است. اکسیژن مولکولی واکنش پذیر است که با ایجاد گونه‌های فعال سبب آسیب به بسیاری از میکرو ارگانیسم‌ها می‌شود. این گونه‌ها شامل: هیدروژن پراکساید ($H_2O_2$)، هیپوکلرو اسید (HOCl) و رادیکال‌های آزاد مانند رادیکال هیدروکسیل (OH) و آنیون سوپراکساید ($O_2^-$) است (۶). تحت شرایط خاص اکسیژن می‌تواند به صورت تک الکترون درآید و رادیکال آزاد تولید کند. در این حالت به آن گونه‌های اکسیژن فعال ( Reactive Oxigen Species، ROS) می‌گویند (۱۶). گونه‌های فعال اکسیژن فرآورده متابولیسم نرمال میتوکندری سلول‌های هوازی است. این فرآیند در بسیاری از فرآیندهای زیستی هم‌چون التهاب، تقسیم سلولی، تمایز و آپوپتوز نقش مهمی ایفا می‌کند. آسیب اکسیداتیو به DNA، پروتئین‌ها و دیگر ماکرومولکول‌ها می‌تواند سبب بیماری‌هایی از قبیل بیماری‌های قلبی عروقی، نقص سیستم ایمنی، عملکرد غیرطبیعی مغز و سرطان شود (۱۷). بررسی خواص آنتی اکسیدانی شیف بازهای آلی و حاوی فروسن نشان دهنده فعالیت‌های آنتی اکسیدانی قوی تمام اجزا می‌باشد (۱۸). آمیری و همکاران تحقیقاتی روی خواص آنتی اکسیدان شیف باز مشتق شده از تیوسمی کاربازون با روش DPPH، نیتریک اکسید و پراکسید هیدروژن انجام دادند. شیف باز مذکور در غلظت های ۲۵۰، ۵۰۰، ۷۵۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در مقایسه با اسید آسکوربیک مورد مطالعه قرار گرفت و در نتیجه شیف باز موردنظر در حذف رادیکال آزاد در محیط آزمایشگاه عمل نمود (۱۹). عزیز و همکاران تحقیقاتی را بر روی ترکیبات شیف باز ۳ و۴- دی متوکسی بنزآمین انجام دادند. این ترکیب به‌دلیل وجود گروه ارتوتری هیدروکسیل در مقایسه با ترکیب استاندارد بیشترین فعالیت آنتی اکسیدانی را در جهت حذف رادیکال DPPH نشان داد (۲۰). ترکیبی از شیف بازهای جدید از ۲-کینولون با استفاده از آلدهیدهای کومارین ۴ و جایگزین‌های آمینی مختلف به عنوان مواد اولیه در دمای تعریف شده سنتز شد و این ترکیب در جهت بررسی فعالیت آنتی اکسیدانی توسط تست DPPH مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که شیف بازهای ۲-کینولون دارای فعالیت آنتی اکسیدان می‌باشند (۲۱). ژنگ-چن لیو و همکاران در تحقیقی فعالیت آنتی اکسیدانی ترکیب ۲-اکسو کینولینون-۳-کربالدئید (۴-هیدروکسی

بنزویل) هیدرازون را مورد سنجش قرار دادند و شیف باز حاصل را با فلز مس II کمپلکس دادند. نتایج نشان داد که مجتمع مسII به شدت به CT-DNA متصل می‌شود. هم‌چنین فعالیت آنتی اکسیدانی آن با استفاده از روش رادیکال هیدروکسیل و سوپر اکسید مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان دهنده‌ی این بود که رادیکال‌های آزاد توسط شیف باز مذکور مهار شدند (۲۲). در طی تحقیقات انجام شده روی کمپلکس شیف باز متیل ایزو تیوسمی کاربازون روتنیوم (III)، محققین اثر ظرفیت آنتی اکسیدانی این ترکیب را به روش‌های رادیکال DPPH، رادیکال هیدروکسیل، رادیکال اکسید نیتریک و پراکسید هیدروژن بررسی کردند و نتایج به‌دست آمده نشانگر فعالیت آنتی اکسیدانی ترکیب شیف باز است (۲۳). در مطالعه‌ای که روی گروهی از شیف بازهای جدید از ۲-کینولون با استفاده از آلدهیدهای کومارین ۴ و جایگزین‌های آمینی مختلف، با استفاده از تست MTT سمیت سلولی شیف باز مذکور بر روی رده سلولی سرطانی ریه مورد بررسی قرارگرفت، نتایج نشان داد که شیف بازهای ۲- کینولون قدرت کشندگی زیادی برای رده سلولی ذکر شده دارند (۲۱). طبق نتایج به‌دست آمده از تست آنتی اکسیدانی DPPH کمپلکس شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و N′-دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) اثر آنتی اکسیدانی دارد و می‌توان گفت که شیف باز مذکور در حذف رادیکال DPPH اثر وابسته به غلظت را نشان داد، به طوری که فعالیت جذب رادیکال DPPH در غلظت‌های بالاتر شیف باز افزایش یافت. فعالیت جذب رادیکال شیف باز در غلظت ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر ۳۸/۸۳ درصد به دست آمد که در حدود ۵۰ درصد از رادیکال‌های آزاد DPPH، در غلظت حدود بالای ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر شیف باز مهار می‌شوند. در سال ۲۰۱۰، کریون و همکاران مطالعه‌ای در زمینه اثر سمیت شیف بازهای مشتق شده از copper(II) complexes of quinolin-2(1H)-one انجام دادند. با توجه به نتایج به‌دست آمده می‌توان گفت که به غیر از دو کمپلکس، بقیه لیگاندهای آزاد فلزی سمیت متوسطی (IC50 =۱۷۵ میکرومول) بر علیه سلول‌های سرطان کبد دارند. دو کمپلکس به دست آمده متوسط سمیت سلولی در حدود ۴۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر نشان دادند (۲۴). شی و همکاران در تحقیقی خاصیت ضدباکتریایی و هم‌چنین اثر سمیت شیف باز سنتز شده از واکنش ۵-کلرو سالسیل آلدئید و آمین‌های اولیه را بررسی کردند. اثر سمیت شیف باز با استفاده از تست MTT مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق نشان دهنده‌ی این امر بود که این شیف باز سنتزشده دارای اثر سمیت قوی است (۲۵).

پاراکاش و همکاران در طی مطالعات انجام شده بر روی سری جدید شیف باز روتنیوم (III) S- متیل‌ایزوتیوسمی‌کاربازون اثرات شبه دارویی این مجموعه‌ها از طریق مجموعه‌ای از مطالعات بیولوژیکی مانند اثرات آنتی اکسیدانی، برهم کنش با DNA، اتصال‌پذیری به پروتئین‌ها و خصوصیات ضد سرطانی را مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که این مجموعه‌ها در مقایسه با آنتی اکسیدان‌های استاندارد قدیمی‌تر مانند ویتامین C و BHT اثرات بهتری بر روی سلول‌های سرطانی سینه دارند. ارزیابی‌های برهم‌کنش‌پذیری با DNA نشان داد که این مجموعه‌ها می‌توانند با روش Intercalative به DNA متصل شوند. هم‌چنین مطالعات در زمینه‌ی توانایی اتصال آن‌ها به پروتئین حاکی از آنند که این کمپلکس جدید می‌تواند به BSA متصل شود و در نهایت نتایج این آزمایشات نشان داد که این کمپکس قادر به مهار رشد و گسترش سلول‌های بدخیم سرطان سینه است (۲۳). در سال ۱۳۹۶ حویزی و همکارانش به بررسی اثر سمیت و خاصیت ضدسرطانی تعدادی شیف باز بر پایه معرف گیرارد-P و کمپلکس دی متیل قلع (IV) بر روی رده سلولی U-87 پرداختند. در این مطالعه تجربی، رده سلولی سرطان گلیوبلاستوما در محیط کشت DMEM، کشت داده شد و سپس تاثیر رقت‌های مختلف لیگاندها و کمپلکس‌های آن‌ها بر روی این سلول‌ها به روش‌های تست MTT و رنگ آمیزی DAPI بررسی شد. نتایج حاکی از آن بود که این ترکیبات دارای اثر سمی بر مرگ سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما بودند. کشنده‌ترین اثرات ضد سرطانی شیف بازها و کمپلکس‌های قلع به صورت وابسته به غلظت بود (۲۶). خاصیت ضدسرطانی شیف

بازهای متفاوت نیز در پژوهش های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته شده است و می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که شیف بازها راهی برای درمان سرطان است. شیف بازها نوعی داروی ضد سرطانی هستند و زمانی که از آن در تهیه کمپلکس فلزی استفاده می‌شود خاصیت ضد سرطانی آن تشدید می‌گردد (۲۷). با توجه به بررسی‌های انجام شده در طی تحقیقات مختلف بر روی اثر سمیت شیف بازها بر روی رده‌های سلولی مختلف نتیجه می‌گیریم که شیف بازها قادر به فعال‌سازی آپوپتوز هستند و به این طریق به عنوان ترکیب ضد سرطان از آن استفاده می‌گردد. نتایج حاصل از تست MTT سمیت شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و′N-دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) روی رده سلولی سرطان پستان حاکی از آن است که شیف باز مذکور فعالیت سیتوتوکسیک بالایی روی رده سلولی سرطان پستان دارد. هم‌چنین می‌توان گفت که درصد زیستایی سلول‌ها به دوز شیف باز و زمان تیمار بستگی دارد. در غلظت کم‌تر درصد بقای سلول بیشتر است و در غلظت‌های بالاتر، این سلول‌ها به میزان بیشتری دچار مرگ و میر می‌شوند و درصد بقای سلول کاهش می‌یابد.

## ۶. نتیجه گیری

ترکیب شیف باز کمپلکس منگنزII از شیف باز N و N'-دی پیر یدوکسیل (۱ و ۴ بوتان دی آمین) دارای فعالیت آنتی اکسیدانی و سمیت سلولی است و بعد از تست‌های تکمیلی در محیط in vitro و in vivo می‌توان به عنوان کاندید دارو و مکمل غذایی معرفی گردد.

## ۷. تقدیر و تشکر

این مطالعه هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است. نویسندگان مقاله از کارشناسان آزمایشگاه بیوشیمی گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد که در فراهم آوردن امکانات این تحقیق همکاری لازم را مبذول داشتند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

## ۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

## ۹. تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

**References**


1. Saunders FR, Wallace HM. On the natural chemoprevention of cancer. Plant Physiology and Biochemistry. 2010; 48(7):621-6.
2. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. Cancer research. 1989; 49(17):4682-9.
3. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2011.
4. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2010; 2010(41):134-8.
5. Hermes-Lima M. Oxidative stress and medical sciences. Functional metabolism: regulation and adaptation. 2004; 369-82.
6. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology. 2007; 39(1):44-84.
7. Bradamante S, Barenghi L, Villa A. Cardiovascular protective effects of resveratrol. Cardiovascular Therapeutics. 2004; 22(3):169-88.
8. Aldini G, Yeum K-J, Niki E, Russell RM. Biomarkers for antioxidant defense and oxidative damage: John Wiley & Sons; 2011.
9. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-biological interactions. 2006; 160(1):1-40.
10. Ashraf MA, Mahmood K, Wajid A, Maah MJ. Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases. IPCBEE. 2011; 10:1-7.
11. Brodowska K, Lodyga-Chruscinska E. Schiff bases—interesting range of applications in various fields of science. ChemInform. 2015; 46(11).
12. Khanmohammadi H, Amani S, Abnosi MH, Khavasi HR. New asymmetric heptaaza Schiff base macrocyclic complex of Mn (II): Crystal structure, biological and DFT studies. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2010; 77(2):342-7.
13. Gupta K, Sutar AK. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. Coordination Chemistry Reviews. 2008; 252(12-14):1420-50.
14. Yu T, Zhang K, Zhao Y, Yang C, Zhang H, Qian L, et al. Synthesis, crystal structure and photoluminescent properties of an aromatic bridged Schiff base ligand and its zinc complex. Inorganica Chimica Acta. 2008; 361(1):233-40.
15. Blois MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature. 1958; 181(4617):1199.
16. Woodman OL, Chan EC. Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2004; 31(11):786-90.
17. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993; 90(17):7915-22.
18. Nawaz Z, Tang X, Wei F. Hexene catalytic cracking over 30% sapo-34 catalyst for propylene maximization: influence of reaction conditions and reaction pathway exploration. Brazilian Journal of Chemical Engineering. 2009; 26(4):705-12.
19. Al-Amiery AA, Kadhum AAH, Mohamad AB. Antifungal activities of new coumarins. Molecules. 2012; 17(5):5713-23.
20. Aziz AN, Taha M, Ismail NH, Anouar EH, Yousuf S, Jamil W, et al. Synthesis, crystal structure, DFT studies and evaluation of the antioxidant activity of 3, 4-dimethoxybenzenamine Schiff bases. Molecules. 2014; 19(6):8414-33.
21. Jayashree B, Kaur M, Pai A. Synthesis, characterisation, antioxidant and anticancer evaluation of novel schiff´s bases of 2-quinolones. Elixir Online Journal. 2012; 52:11317.
22. Liu Z-C, Wang B-D, Yang Z-Y, Li Y, Qin D-D, Li T-R. Synthesis, crystal structure, DNA interaction and antioxidant activities of two novel water-soluble Cu (2+) complexes derivated from 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-bases. European journal of medicinal chemistry. 2009; 44(11):4477-84.
23. Goeppert A, Czaun M, Jones J-P, Prakash GS, Olah GA. Recycling of carbon dioxide to methanol and derived products–closing the loop. Chemical Society Reviews. 2014; 43(23):7995-8048.
24. Creaven BS, Duff B, Egan DA, Kavanagh K, Rosair G, Thangella VR, et al. Anticancer

and antifungal activity of copper (II) complexes of quinolin-2 (1H)-one-derived Schiff bases. Inorganica Chimica Acta. 2010; 363(14):4048-58

25. Shi, L., et al., Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde. European journal of medicinal chemistry, 2007.
26. Elham H, Zeynab Ansari Asl. Anticancer property of a number of open tissues based on the reagent receptor-P and its dimethyl tin (IV) complex on the U-87 cancer cell line under laboratory culture conditions. Islamic Azad University of Medical Sciences. 2017; 113-8
27. Basak S, Sen S, Banerjee S, Mitra S, Rosair G, Rodriguez MG. Three new pseudohalide bridged dinuclear Zn (II) Schiff base complexes: Synthesis, crystal structures and fluorescence studies. Polyhedron. 2007; 26(17):5104-12.