

## مقایسه بین اریتروپویتین تجویز شده به صورت مرکزی و سیستمیک بر حفاظت کلیه در مدل شوک هموراژیک با حجم ثابت در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

مینا رنجبران<sup>۱</sup> (دکتری)، مهری کدخدایی<sup>۱</sup> (دکتری)، مریم عادل پور<sup>۲</sup> (دکتری)، لیلا حافظ<sup>۱</sup> (دکتری)، کیوان لریان<sup>۳</sup> (دکتری)، بهجت سیفی (دکتری)، مهدی حاجی آقایی<sup>۱\*</sup> (دکتری)

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

۲- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- مرکز تحقیقات و بالینی ناباروری، پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

مهدی حاجی آقایی: mahdihajiaqaei@gmail.com

### چکیده

هدف: در این مطالعه مقایسه‌ای بین اریتروپویتین تجویز شده به صورت مرکزی و سیستمیک (EPO) بر محافظت از کلیه، در هنگام شوک هموراژیک (HS) در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی انجام شد. مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر به چهار گروه آزمایشی تقسیم شدند. (۱) شم: یک کانول راهنما در بطن جانبی چپ و سایر کانول‌ها در شریان و ورید فمورال چپ قرار داده شد. (۲) HS: جراحی استریوتاکسیک برای قرار دادن یک کانول در بطن جانبی چپ انجام شد و پس از دوره ریکاوری ۷ روزه، شوک هموراژیک و احیاء صورت پذیرفت. (۳) EPO سیستمیک: روش مشابه گروه HS بود با این تفاوت که حیوانات ۳۰۰ IU/kg اریتروپویتین را بلافاصله قبل از احیاء در ورید فمورال دریافت کردند. (۴) EPO-central: حیوانات قبل از احیاء با اریتروپویتین (۲IU/rat) تزریقی در بطن جانبی چپ، درمان شدند. اشباع اکسیژن شریانی (SaO<sub>2</sub>) در طول آزمایش اندازه‌گیری شد. نمونه‌های ادرار و بافت کلیه برای ارزیابی شاخص‌های ex-vivo ذخیره شدند. یافته‌ها: اریتروپویتین (به صورت سیستمی/مرکزی) به طور قابل توجهی پارامترهای SaO<sub>2</sub>، عملکردی و استرس اکسیداتیو کلیه را بهبود بخشید و بیان mRNA مربوط به التهاب کلیه (TNF- $\alpha$  و IL-6) را در مقایسه با گروه HS کاهش داد. گروه‌های تحت درمان با EPO کاهش در شکل فعال سطح پروتئین کاسپاز-۳ و افزایش فعالیت اتوفاژی را در مقایسه با گروه HS نشان دادند. نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه دوز مؤثر EPO سیستمیک (۳۰۰ IU/kg) تقریباً ۵۰ برابر بیشتر از تجویز مرکزی (۲IU/rat) بود، EPO تجویز مرکزی با پیامدهای سودمندتری نسبت به روش سیستمیک همراه بود. EPO احتمالاً به عنوان یک تعدیل‌کننده عصبی یا واسطه عصبی در محافظت مرکزی از اندام‌ها از جمله کلیه‌ها عمل می‌کند.

واژه‌های کلیدی: اریتروپویتین، شوک هموراژیک، التهاب، انفوزیون داخل بطن مغزی، تکنیک استریوتاکسیک



## A comparison between centrally and systemically administered erythropoietin on kidney protection in a model of fixed-volume hemorrhagic shock in male rats

Mina Ranjbaran<sup>1</sup> (Ph.D), Mehri Kadkhodaei<sup>1</sup> (Ph.D), Maryam Adelipour<sup>2</sup> (Ph.D), Leila Hafazeh<sup>1</sup> (Ph.D), Keivan Lorian<sup>3</sup> (Ph.D), Behjat Seifi<sup>1</sup> (Ph.D), Mahdi Hajiaqaei<sup>1\*</sup> (Ph.D)

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

2- Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Research and clinical center for infertility, Yazd Rreproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Mahdi Hajiaqaei: mahdihajiaqaei@gmail.com

**Introduction:** In this study, a comparison between centrally and systemically administered erythropoietin (EPO) was performed on nephroprotection during hemorrhagic shock (HS) in male rats.

**Methods and Materials:** Male rats were allocated into four experimental groups. (1) Sham; a guide cannula was inserted into the left lateral ventricle and other cannulas were placed into the left femoral artery and vein. (2) HS; stereotaxic surgery was done to insert a cannula in the left lateral ventricle and after a 7-day recovery; hemorrhagic shock and resuscitation were performed. (3) EPO-systemic; the procedure was the same as the HS group except that animals received 300 IU/kg erythropoietin into the femoral vein immediately before resuscitation. (4) EPO-central; animals was treated with erythropoietin (2 IU/rat) into the left lateral ventricle before resuscitation. Arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) was measured during experiments. Urine and renal tissue samples were stored for ex-vivo indices assessments.

**Results:** Erythropoietin (systemically/centrally administered) significantly improved SaO<sub>2</sub>, renal functional and oxidative stress parameters and decreased renal inflammatory (TNF- $\alpha$  and IL-6) mRNA expression compared to the HS group. EPO-treated groups showed a decrease in active form of caspase-3 protein level and an increase in autophagy activity in comparison with the HS group.

**Conclusion:** Considering the fact that the effective dose of systemic EPO (300 IU/kg) was roughly 50 times higher than that of central administration (2 IU/rat), centrally administered EPO was accompanied by more advantageous consequences than systemic way. EPO is likely to act as a neuro-modulator or neuro-mediator in the central protection of organs including the kidneys.

**Keywords:** Erythropoietin, Hemorrhagic shock, Inflammation, Intracerebroventricular infusion, Stereotaxic technique

