

اثرات متقابل میان مونوکسید کربن و سولفید هیدروژن بر بیان CBS و استرس اکسیداتیو ناشی از بیماری مزمن کلیه در مغز موش بزرگ آزمایشگاهی

زینب حمیدی زاد^{۱*}، مهری کدخدایی^۱، فرزانه کیانیان^۱، مینا رنجبران^۱، بهجت سیفی^۱

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

زینب حمیدی زاد: z.hamidyzad@gmail.com

چکیده

هدف: سمیت عصبی یکی از عوارض شدید بیماری مزمن کلیه (CKD) است. تجمع توکسین‌های اورمی منجر به استرس اکسیداتیو، التهاب و تخریب سد خونی مغزی می‌شود. نشان داده شده است که مونوکسید کربن (CO) و سولفید هیدروژن (H₂S) دارای خواص ضدالتهابی، آنتی‌آپوپتوز و آنتی‌پرولیفراتیو می‌باشند. هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی اثرات محافظتی مولکول آزادکننده CO (CORM3) و مولکول اهداکننده H₂S (NaHS) بر استرس اکسیداتیو ناشی از CKD در هیپوکمپ و قشر پره‌فرونتال با در نظر گرفتن تعامل CO و H₂S بر بیان CBS است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۶۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر استفاده شد که به‌طور تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند: (۱) گروه Sham، (۲) گروه ۵/۶ نفروکتومی (CKD)، (۳) گروه CKD+مولکول رهاکننده CO (CORM3)، (۴) گروه CKD+CORM3+AOAA و (۵) گروه CKD+مولکول دهنده H₂S (NaHS)، (۶) گروه CKD+NaHS و مهارکننده آنزیم HO-1 (Znpp). در پایان هفته دوازدهم پس از القای ۵/۶ نفروکتومی، نمونه خون ورید اجوف تحتانی به‌منظور اندازه‌گیری شاخص‌های عملکردی کلیه BUN و کراتینین پلاسما جمع‌آوری شد. جهت بررسی بیان سطح آنزیم CBS هیپوکمپ و بخش مدیال پره‌فرونتال راست در میکروتیوب قرار داده شد. به‌منظور اندازه‌گیری میزان MDA و فعالیت آنزیم SOD، هیپوکمپ و مدیال پره‌فرونتال چپ برداشته و در نیتروژن مایع نگهداری شد. بخش دیگری از بافت هیپوکمپ و مدیال پره‌فرونتال چپ پس از پرفیوژن بافت مغزی، به‌منظور بررسی‌های بافت‌شناسی با فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد.

یافته‌ها: درمان با CORM3 و یا NaHS به‌طور قابل‌توجهی کاهش در مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشیده و پراکسیداسیون لیپیدی القاء شده توسط CKD را مهار کرد. علاوه بر این، CORM3 و یا NaHS به‌طور قابل‌توجهی بیان CBS را که توسط CKD کاهش یافته بود بهبود بخشید. هرچند که اثرات بهبود دهنده CORM3 بر مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی، پراکسیداسیون لیپیدی و بیان CBS توسط AOAA (آنزیم مهار کننده CBS) و کاهش سطح H₂S مهار شد. هم‌چنین به‌صورت متقابل اثرات بهبود دهنده NaHS بر همه شاخص‌های ذکر شده در بالا توسط Znpp (آنزیم مهار کننده HO-1) و کاهش سطح CO مهار شد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که تشکیل CO و H₂S به‌طور وابسته به یکدیگر استرس اکسیداتیو ناشی از CKD را بهبود می‌بخشند، که ممکن است از طریق افزایش بیان CBS باشد.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، مونوکسید کربن، سولفید هیدروژن، بیان CBS، بیماری مزمن کلیوی



Cross-talk between carbon monoxide and hydrogen sulfide on the CBS expression and oxidative stress induced by Chronic Kidney Disease in the brain of rat

Zeinab Hamidizad^{1*}, Mehri Kadkhodaei¹, Farzaneh Kianian¹, Mina Ranjbaran¹, Behjat Seifi¹
¹- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author: maral@yahoo.com

Introduction: Neurotoxicity is a severe complication of chronic kidney disease (CKD). Accumulation of uremia leads to oxidative stress, inflammation and destruction of the blood-brain barrier. Carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H₂S) have been shown to have anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-proliferative properties. The aims of present study are evaluating the protective effects of CO-releasing molecule (CORM3) and H₂S donor (NaHS) on oxidative stress induced by CKD in the hippocampus and prefrontal cortex by considering interaction CO and H₂S on CBS expression.

Methods and Materials: Sixty rats were divided into six experimental groups: sham, five-sixth (5/6) nephrectomy (CKD), CKD+H₂S donor (NaHS), CKD+CO-releasing molecule (CORM3), CKD+NaHS and zinc protoporphyrin IX (Znpp), CKD+CORM3 and amino-oxy acetic acid (AOAA). At the end of the twelfth week after the induction of 5/6 nephrectomy, blood samples from the inferior vena cava were accumulated to measure kidney function indicators, BUN and plasma creatinine. In order to check the level of CBS enzyme expression, the right hippocampus and the medial prefrontal section were placed in a microtube. In order to measure MDA levels and SOD enzyme activity, left hippocampus and medial prefrontal were removed and kept in liquid nitrogen. Another part of left hippocampus and medial prefrontal tissue was fixed with 10% formalin after brain tissue perfusion for histological studies.

Results: CORM3 or NaHS significantly compensated deficits in the antioxidant defense mechanisms, suppressed lipid peroxidation that induced by CKD. In addition, CORM3 or NaHS significantly improved CBS expression which were reduced by CKD. However, improving effects of CORM3 on antioxidant defense mechanisms, lipid peroxidation and CBS expression were prevented by AOAA and as well as reciprocally improving effects of NaHS all indices were prevented by Znpp.

Conclusions: this study demonstrated that formation of CO and H₂S were interdependently improved CKD-induced oxidative stress, which may be through increased expression of CBS.

Keywords: Oxidative stress, Carbon monoxide, Hydrogen sulfide, expression of CBS, Chronic kidney disease

