بررسی اثر حفاظتی ایندول–۳ استیک اسید بر روی پارامترهای بیوشیمیایی اوره و کراتی‌نین سرم و آنزیم سوپر اکسید دیس موتاز در آسیب ایسکمی–رپرفیوژن کلیوی در مدل موش صحرایی نر

سجاد پاپی[۱]، حسن احمدوند[۲و۳*]، فتاح ستوده نژاد نعمت اللهی[۴]، پریچهره یغمایی[۵]

۱-گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲-استاد، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳-استاد،گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۴-استادیار،گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۵-استاد، گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۱ / ویژه نامه ۱۴۰۰

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۴/۱۴ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۶/۱۳

مقدمه: ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی می‌تواند منجر به نارسایی حاد کلیه شود. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها راهکار مناسبی برای کاهش آسیب‌های ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی می‌باشد. از این رو هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر حفاظتی ایندول-۳ استیک اسید در آسیب ایسکمی- رپرفیوژن کلیوی از طریق خواص آنتی‌اکسیدانی در مدل موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها: ۴۰ سر موش صحرایی نر در چهار گروه شامل: گروه کنترل، گروه کنترل ایسکمی-رپرفیوژن، گروه ایسکمی-رپرفیوژن با تیمار ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم اندول استیک اسید و گروه ایسکمی-رپرفیوژن با تیمار ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم اندول استیک اسید، تقسیم و به مدت ۲ هفته تیمار شدند. سپس، نمونه خون از قلب گرفته شد. سطح اوره و کراتی‌نین سرم با استفاده از کیت‌های بیوشیمیایی و سطح آنزیم سوپر اکسید دیس موتاز با استفاده از روش‌های فوتومتریک سنجش شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ایسکمی-رپرفیوژن سبب افزایش معنادار سطح اوره ($P\leq۰/۰۵$) و کراتی‌نین($P\leq۰/۰۵$) و کاهش معنادار سطح آنزیم سوپراکسید دیس موتاز($P\leq۰/۰۵$) در موش‌های صحرایی تحت ایسکمی-رپرفیوژن نسبت به گروه کنترل شد. این در حالی است که اندول استیک اسید سبب کاهش معنادار سطح اوره و کراتی‌نین سرم و افزایش غیر معنادار آنزیم سوپراکسید دیس موتاز گردید($P>۰/۰۵$) نسبت به گروه کنترل ایسکمی-رپرفیوژن گردید.

بحث و نتیجه‌گیری: استفاده از اندول استیک اسید در کاهش پارامترهای بیوشیمیایی کلیوی اوره و کراتی‌نین که در اثر آسیب ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن دچار افزایش شده بودند نقش داشت و موجب گردید سطح آنزیم سوپر اکسید دیس موتاز بطور غیرمعناداری افزایش یابد.

واژه‌های کلیدی: ایندول-۳ استیک اسید، ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی ، موش صحرایی.

*آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی.

پست الکترونیک: hassan_a46@yahoo.com

مقدمه

بیماری مزمن کلیه (CKD) در سراسر جهان دارای شیوع بالایی است. اصلی ترین بیماری‌های زمینه‌ای مرتبط با بیماری مزمن کلیه، فشار خون بالا و دیابت نوع ۲ می باشند (۱). بر اساس برآوردهای انجام شده در سال ۲۰۱۵، تقریباً ۱,۲ میلیون مرگ و میر ناشی از CKD گزارش گردیده است. گزارش ها از سیستم سلامت ایالات متحده نشان می دهد که در سال ۲۰۱۴ تعداد ۱۲۰۶۸۸ مورد جدید بیمار مبتلا به بیماری پیشرفته کلیوی (ESRD) وجود داشته است. علاوه بر این ، ESRD هزینه اقتصادی بالایی بر سیستم های بهداشتی وارد میکند که در ایالات متحده، هزینه مراقبت‌های پزشکی این بیماری از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۴ به میزان ۵۷ درصد رشد داشته است، که ٪۶،۷ کل هزینه های پزشکی را شامل می شود (۲). بیماری مزمن کلیه در نهایت منجر به نارسایی کلیه می گردد که نیاز به درمان با روش‌های درمانی جایگزین کلیه مانند دیالیز صفاقی، همودیالیز یا پیوند کلیه دارد. در میان این روش‌های درمانی، پیوند کلیه درمان استاندارد طلایی برای بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته کلیوی است، که مقرون به صرفه ترین اقدام در مقایسه با سایر روش‌های درمانی جایگزین کلیه است (۳).

ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی (IR) یک عارضه اجتناب ناپذیر در طول پیوند کلیه است. آسیب ایسکمی-رپرفیوژن به عنوان آسیب ایجاد شده در یک بافت متعاقب برقراری مجدد جریان خون (خونرسانی مجدد)، پس از یک وقفه ایجاد شده در جریان خون (ایسکمی) برای مدت زمانی کافی که توانایی ایجاد شرایط هیپوکسی را داشته باشد، تعریف می شود (۴). محققان ثابت کرده اند که هم ایسکمی و هم خونرسانی مجدد از منابع تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و در نهایت آسیب ناشی از استرس‌اکسیداتیو در بافت کلیه هستند (۵). هیپوکسی بافتی ایجاد شده در طی ایسکمی باعث تغییر سوخت و ساز بدن در سلول از مسیرهای هوازی به مسیرهای بی‌هوازی می شود که منجر به کاهش تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) و افزایش غلظت لاکتات می شود و منجر به اسیدوز داخل سلول می شود. کاهش ATP باعث تغییر الکترولیتی متشکل از افزایش ورود سدیم و آب و اضافه بار Ca^{+2} درون سلولی می شود (۶). علاوه بر این، هیپوکسی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-Px) را کاهش می دهد و از بیان سیتوکروم c اکسیداز جلوگیری می کند (۷). همچنین، تولید ROS به دنبال افزایش غلظت اکسیژن در جریان خونرسانی مجدد افزایش می یابد (۸). رویدادهایی که در بالا شرح داده شد، سبب باز شدن زنجیره تنفسی میتوکندری و ضعیف شدن سیستم آنتی‌اکسیدانی می گردد، و در نتیجه افزایش ROS در هنگام برقراری مجدد جریان خون می گردد، که باعث آسیب اکسیداتیو به مولکول‌های زیستی از جمله پروتئین‌ها، لیپیدها و اسید دئوکسی ریبونوکلئیک (DNA) می شود، که به فرآیند آپوپتوز و مرگ سلول ختم می شود (۹).

محققان ثابت کرده‌اند که استفاده از مواد آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش آسیب‌های ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن می گردد (۱۰). گیاهان منابعی غنی از مواد آنتی‌اکسیدانی هستند که از دیرباز در درمان بیماری ها کاربرد داشته اند (۱۱). در میان این آنتی‌اکسیدان‌ها ی گیاهی، آلکالوئیدها از متابولیت‌های ثانویه مهم هستند که مشخص شده است دارای خواص درمانی هستند و از اهمیت زیادی برای انسان برخوردارند (۱۲). اندول استیک اسید (IAA) از خانواده آلکالوئیدهای اندول است. اندول استیک اسید یک هورمون گیاهی است و فراوانترین اکسین گیاهی نیز می باشد (۱۳). اندول استیک اسید در افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در طول شرایط سخت در گیاه نقش دارد (۱۴). با اینکه اندول استیک اسید یک

اکسین گیاهی است اما به مقدار کم در پستانداران نیز وجود دارد. این ماده در اثر متابولیسیم تریپتوفان در بدن تولید می‌شود و از راه ادرار دفع می‌گردد (۱۵).

محققان نشان داده‌اند که اندول استیک اسید باعث مهار تولید گونه های فعال اکسیژن می‌گردد (۱۶). هم چنین در طی تولید گونه های فعال اکسیژن، اندول استیک اسید با مهار پروتئین P53 در طی استرس‌اکسیداتیو نقش مهمی در کاهش سنتز BAX و مهار القای آپوپتوز دارد (۱۷). با توجه به اینکه بیماری‌های کلیوی یکی از بیماری‌های شایع می باشد و با توجه به اثرات اندول استیک اسید، بر آن شدیم که در این مطالعه به بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی اندول استیک اسید در مدل ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی بپردازیم.

مواد و روش ها

حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار تهیه شده از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی واقع در مرکز تحقیقات رازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان استفاده گردید. جهت انجام آزمایش۴۰ سر موش صحرایی با میانگین وزن ۱۰ ± ۲۲۰ گرمی مورد استفاده قرار گرفت. جهت سازگاری با محیط به مدت ۲ هفته در محل آزمایش نگهداری شدند و خوراک و آب به طور آزاد در اختیارشان قرار گرفت. درجه حرارت اتاق نگهداری توسط دستگاه تهویه بین ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی گراد در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی به همراه رطوبت ۶۰ درصد بود. سپس، موش‌های صحرایی به صورت تصادفی در چهار گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه اول: موش‌های صحرایی گروه کنترل بدون انجام ایسکمی-رپرفیوژن.

گروه دوم: موش‌های صحرایی گروه ایسکمی-رپرفیوژن بدون دریافت هیچ گونه دارویی.

گروه سوم: موش‌های صحرایی گروه ایسکمی-رپرفیوژن همراه با دریافت اندول استیک اسید به میزان ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از طریق گاواژ به مدت دو هفته.

گروه چهارم: موش‌های صحرایی گروه ایسکمی-رپرفیوژن همراه با دریافت اندول استیک اسید به میزان ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از طریق گاواژ به مدت دو هفته.

لازم به ذکر است که، تجویز اندول استیک اسید (شرکت مرک آلمان) در گروه های ۳ و ۴ از دو هفته قبل از جراحی صورت گرفته است. پس از پایان دوره تیمار موش‌های صحرایی را با تزریق تیوپنتال به میزان ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم بیهوش کرده و مورد جراحی قرار دادیم. کلیه‌های سمت راست و چپ را نمایان کرده و با کلیپس به مدت ۴۵ دقیقه القاء ایسکمی کردیم. بعد از ۴۵ دقیقه کلیپس را برداشته و رپرفیوژن انجام داده و سپس جای برش روی شکم بخیه زده شد. ۲۴ ساعت بعد از ایجاد رپرفیوژن حیوانات را بیهوش کرده، سپس از قلب حیوانات نمونه خون جهت ارزیابی اوره، کراتی نین و آنزیم سوپراکسید دیس موتاز گرفته شد (۱۸).

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل کار با حیوانات مطابق با دستورالعمل های مرتبط با حیوانات کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان انجام گردید. در زمان خونگیری و کشتار موش‌های صحرایی مقادیر مناسب از تیوپنتال جهت بیهوشی کامل آنها استفاده شد.

اندازه گیری سطح سرمی اوره و کراتی‌نین

پس از گرفتن نمونه خون از تمامی گروه ها، میزان اوره و کراتی‌نین سرم طبق پروتکل کیت های بیوشیمیایی مربوطه پارس آزمون با روش فتومتریک و با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر مدل (BT 3000, Biotecnica Instruments SpA, Rome, Italy) (دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی لرستان) اندازه گیری شد (۱۹).

اندازه گیری سطح سرمی آنزیم سوپراکسید دیس موتاز

۴۶۰ میکرولیتر Assay buffer (بافر فسفات پتاسیم ۳۰ میلی مولار +EDTA ۰۱. میلی مولار با PH=8) را با ۲۰ میکرولیتر نمونه سرم ترکیب کردیم. سپس در دمای ۳۷ درجه به مدت ۲ دقیقه انکوبه نمودیم و در ادامه ۲۰ میکرولیتر هماتوکسیلین ۵ میلی مولار را اضافه کرده و جذب آنها در طول زمان پنج دقیقه و به فاصله زمانی هر ۲۰ ثانیه یکبار در طول موج ۵۶۰ نانومتر خوانده شد. مقدار فعالیت آنزیم پس از رسم نمودارهای مربوطه بر حسب uni/mg محاسبه گردید (۲۰).

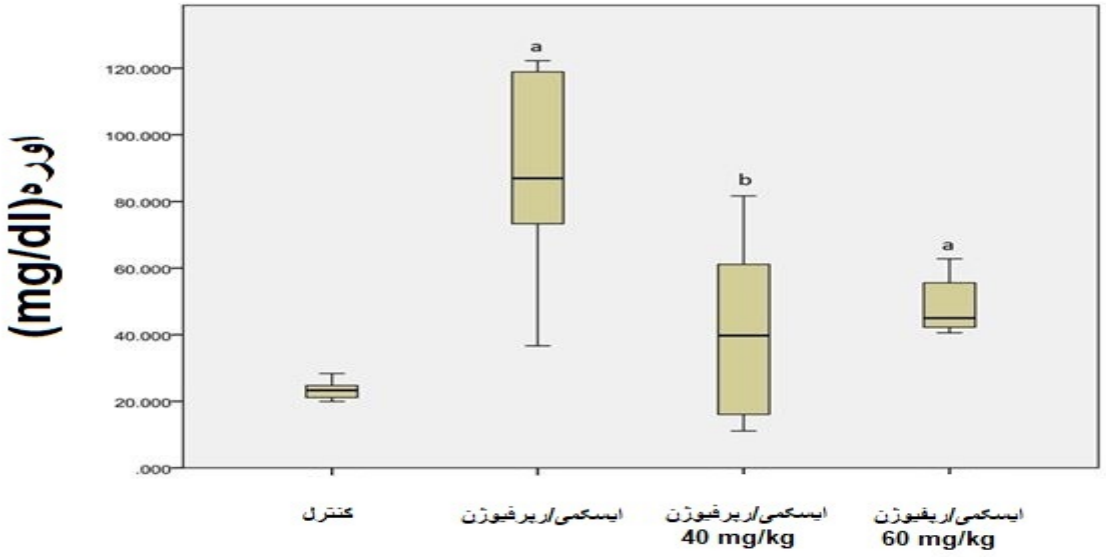
آنالیز آماری

تمامی نتایج مربوط به سنجش اوره، کراتی نین و آنزیم سوپراکسید دیس موتاز در نرم‌افزار SPSS 16 وارد گردید و با استفاده از آزمون آماری Mann-Whitney Test مقادیر P value محاسبه گردید. مقادیر P≤ ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تاثیر دوزهای مختلف اندول استیک اسید بر سطح سرمی اوره

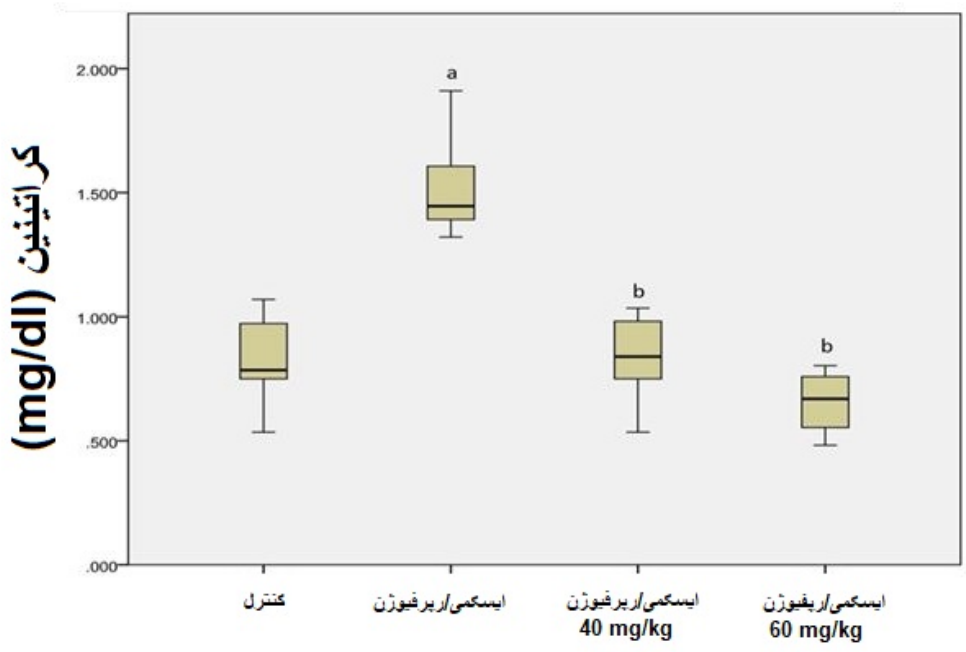
نمودار ۱ میزان تغییرات اوره در گروههای مختلف را نشان میدهد. همانطور که در شکل مشخص شده، القای ایسکمی_رپرفیوژن سبب افزایش معنا دار میزان اوره در گروه دوم، نسبت به رتهای گروه کنترل گردید (P≤۰/۰۵). استفاده از IAA به میزان ۴۰mg/kg در رتهای گروه سوم، میزان اوره را نسبت به گروه I/R بطور معناداری کاهش داد (P≤۰/۰۵). همچنین استفاده ازIAA با دوز ۶۰mg/kg در رتهای گروه چهارم سبب کاهش میزان اوره نسبت به گروه دوم شده، اما این اختلاف معنادار نبود (P>۰/۰۵).



نمودار۱. میزان تغییرات اوره در گروههای مختلف: کنترل، کنترل ایسکمی-رپرفیوژن بدون دریافت اندول استیک اسید، گروه ایسکمی-رپرفیوژن با تیمار ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم اندول استیک اسید، گروه ایسکمی-رپرفیوژن با تیمار ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم اندول استیک اسید. القای ایسکمی_رپرفیوژن سبب افزایش معنا دار میزان اوره در گروهی که تحت ایسکمی-رپرفیوژن قرار گرفته می شود ، ولی مشخص شده که اندول استیک اسید می‌تواند روی آن تاثیر بگذارد a: اختلاف معنی دار از نظر آماری بین گروه مربوطه و گروه کنترل (P≤۰/۰۵). b: اختلاف معنی دار از نظر آماری بین گروه مربوطه و گروه ایسکمی-رپرفیوژن (P≤۰/۰۵).

تاثیر دوزهای مختلف اندول استیک اسید بر سطح سرمی کراتی‌نین

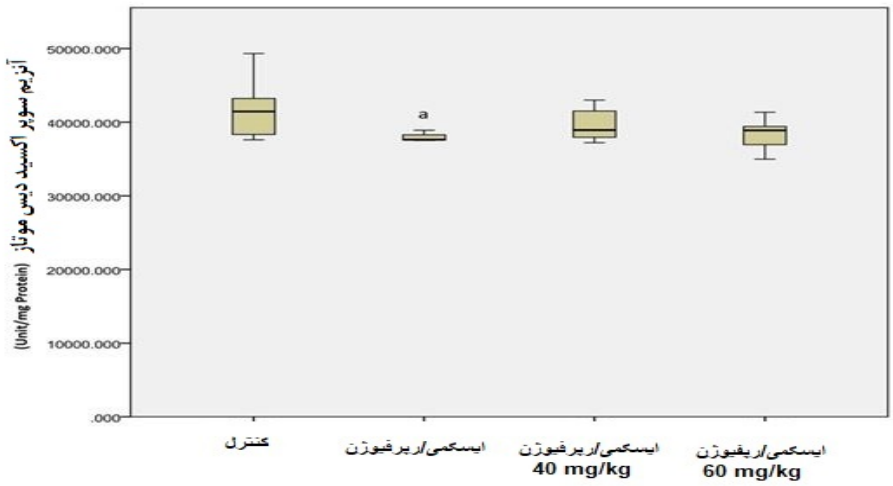
همانطور که در نمودار ۲ مشخص شده است، القای ایسکمی-رپرفیوژن سطح کراتی‌نین را در موش‌های صحرایی گروه دوم نسبت به موش‌های صحرایی گروه اول کنترل به طور معنا داری افزایش داد ($P\leq ۰/۰۵$). از طرفی تجویز اندول استیک اسید به میزان ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم سطح کراتی نین را در موش‌های صحرایی گروه سوم نسبت به گروه دوم بطور معناداری کاهش داده ($P\leq ۰/۰۵$). همچنین استفاده از دوز ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از اندول استیک اسید در موش‌های صحرایی گروه چهارم در مقایسه با گروه دوم نیز بطور معناداری سبب کاهش سطح کراتی نین گردید ($P\leq ۰/۰۵$).



نمودار ۲. میزان تغییرات کراتی نین در گروههای مختلف: کنترل، کنترل ایسکمی-رپرفیوژن بدون دریافت اندول استیک اسید، گروه ایسکمی-رپرفیوژن با تیمار ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم اندول استیک اسید، گروه ایسکمی-رپرفیوژن با تیمار ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم اندول استیک اسید. القای ایسکمی_رپرفیوژن سبب افزایش معنا دار میزان کراتی نین در گروهی که تحت ایسکمی-رپرفیوژن قرار گرفته می شود، ولی مشخص شده که اندول استیک اسید می‌تواند روی آن تاثیر گذاشته و آنرا کاهش دهد. a: اختلاف معنی دار از نظر آماری بین گروه مربوطه و گروه کنترل ($P\leq ۰/۰۵$). b: اختلاف معنی دار از نظر آماری بین گروه مربوطه و گروه ایسکمی-رپرفیوژن ($P\leq ۰/۰۵$).

تاثیر دوزهای مختلف اندول استیک اسید بر سطح سرمی آنزیم سوپراکسید دیس موتاز

بررسی نتایج مربوط به سطح سرمی آنزیم سوپراکسید دیس موتاز (نمودار-۳) نشان داد که القای ایسکمی-رپرفیوژن در کلیه بطور معناداری موجب کاهش سطح سرمی آنزیم سوپراکسید دیس موتاز در قیاس با گروه کنترل گردید ($P\leq ۰/۰۵$). تجویز اندول استیک اسید در موش‌های صحرایی گروه سوم و چهارم نشان داد که سطح این آنزیم نسبت به موش‌های صحرایی گروه دوم دچار افزایش شده اما این افزایش معنا دار نبود ($P>۰/۰۵$).



نمودار۳. میزان تغییرات آنزیم SOD در گروههای مختلف : کنترل، کنترل ایسکمی-رپرفیوژن بدون دریافت اندول استیک اسید ، گروه ایسکمی-رپرفیوژن با تیمار ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم اندول استیک اسید، گروه ایسکمی-رپرفیوژن با تیمار ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم اندول استیک اسید. القای ایسکمی_رپرفیوژن سبب کاهش معنا دار میزان SOD در گروهی که تحت ایسکمی-رپرفیوژن قرار گرفته می شود ، ولی مشخص شده که اندول استیک اسید نمی‌تواند روی آن تاثیر معناداری بگذارد و آنرا افزایش دهد(P>۰/۰۵). a: اختلاف معنی دار از نظر آماری بین گروه مربوطه و گروه کنترل (P≤۰/۰۵). b: اختلاف معنی دار از نظر آماری بین گروه مربوطه و گروه ایسکمی-رپرفیوژن (P≤۰/۰۵).

بحث و نتیجه گیری

یافته های مطالعه ما نشان داد که القاء ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی در موش‌های صحرایی با آسیب به کلیه، سبب افزایش معنادار سطح سرمی اوره و کراتی‌نین در مقایسه با موش‌های صحرایی سالم در گروه کنترل گردید. از طرفی دیگر تجویز اندول استیک اسید در موش‌های صحرایی دچار آسیب ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی، سبب کاهش معنادار سطح سرمی اوره در دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و کراتی‌نین در هر دو دوز تجویزی در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل گردید. بخش دیگری از یافته های مطالعه حاضر حاکی از آن بود که، آسیب ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی در موش‌های صحرایی سبب کاهش معنادار سطح سرمی آنزیم سوپراکسید دیس موتاز در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل گردید. این در حالی بود که علیرغم مشاهده افزایش سطح سرمی آنزیم سوپراکسید دیس موتاز در موش‌های صحرایی تیمار شده با هر دو دوز اندول استیک اسید، رابطه ی معناداری بین افزایش سطح این آنزیم مشاهده نگردید.

محققان اثرات مفید ترکیبات خنثی‌کننده رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها را بر روی آسیب ایسکمی-رپرفیوژن نشان داده‌اند. استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدان مختلف اثرات محافظتی قابل توجهی در برابر استرس‌اکسیداتیو ناشی از آسیب ایسکمی- رپرفیوژن دارند (۵). اندول ۳- استیک اسید از خانواده ایندول آلکالوئیدها و مهم‌ترین اکسین گیاهی می‌باشد ولی در پستانداران در بافت‌های مختلف مانند شش‌ها، کلیه و کبد نیز یافت می‌شود. این ترکیب یا از طریق خوردن سبزیجات و یا متابولیسم اسیدآمینه تریپتوفان در بدن یافت می‌شود. محققان ثابت کرده‌اند که ایندول ۳-استیک اسید به عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدان عمل می کند (۱۵). در واقع ایندول ۳- استیک اسید با خنثی سازی رادیکال‌های آزاد، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی با

استرس‌اکسیداتیو و به دنبال آن آسیب کلیوی ناشی از استرس‌اکسیداتیو مقابله می‌کند. ایندول ۳- استیک اسید می‌تواند با بروز خواص آنتی‌اکسیدانی در کاهش اوره و کراتی‌نین سرم نقش بازی کند (۲۱). مطالعات مشابه نقش ترکیبات آنتی‌اکسیدانی را در کاهش اوره و کراتی‌نین سرم از طریق مکانیسم آنتی‌اکسیدانی بررسی کرده اند. احمدوند و همکاران در مطالعات مختلفی که بر روی خواص ترکیبات آنتی‌اکسیدانی بر روی آسیب کلیوی ناشی از ایسکمی رپرفیوژن انجام داده اند، دریافتند که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مانند گلوتاتیون (۸)، گالیک اسید (۲۲)، سلنیوم (۵) و رزمارینیک اسید (۹) از طریق کاهش رادیکال‌های آزاد و بهبود فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش اوره و کراتی‌نین سرم می گردند.

آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیس موتاز به عنوان آنتی‌اکسیدان‌ها ی خط اول دفاعی بدن برای مقابله با رادیکال‌های آزاد شناخته می‌شوند. در حقیقت این آنزیم‌ها به عنوان اولین آنتی‌اکسیدان‌ها برای مقابله با استرس‌اکسیداتیو استفاده می‌شوند (۲۳). محققان نشان داده‌اند که بیان ژن این آنزیم‌ها در شرایط افزایش تولید رادیکال‌های آزاد مانند دیابت و انواع ایسکمی های بافتی دچار تغییراتی می شود که بیشتر در جهت جبران مصرف آنهاست. این بدان معناست که در شرایط استرس اکسیداتیو، بیان ژن این آنزیم‌ها عمدتا افزایش می یابد تا میزان افزایش مصرف آنها در مقابله با رادیکال‌های آزاد جبران گردد. این در حالی است که میزان بیوشیمیایی این آنزیم در شرایط استرس‌اکسیداتیو به علت افزایش مصرف دچار کاهش می گردد (۲۴). مطالعات مختلف به بررسی اثر طیف وسیعی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی بر روی کاهش آسیب ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن کلیوی از طریق بهبود سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی پرداخته‌اند. نتایج این مطالعات نشان داد که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها ی مختلف می‌تواند نقش موثری در افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ایفا کند (۴, ۵, ۸). بطور خلاصه، نتایج این تحقیق نشان داد که اندول استیک اسید می تواند بر روی دفع کراتی نین و اوره موثر باشد و خواص حفاظتی در کلیه را دارا می باشد. همچنین پیشنهاد می گردد که در مطالعات آینده، اثرات آن بر روی سایر بیماری های کلیوی از جمله نفروپاتی و یا بر روی جنس رت های ماده بررسی گردد. لازم بذکر است که از محدودیت های مطالعه حاضر هم می توان به عدم استفاده از جنس ماده اشاره نمود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه دکتری بیوشیمی با کد طرح به شماره ۲۲۲۵-۱-۹۹- ۱۳۹۷ و کد اخلاقی به شماره IR.LUMS.REC.1400.117 می باشد. در پایان از تمامی کسانی که در انجام پژوهش حاضر ما را یاری نمودند، به ویژه دانشگاه علوم پزشکی لرستان نهایت تقدیر و تشکر را داریم.

References

1. Winocour P. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care. Diabet Med. 2018;35(3):300-5.
2. Cheng H-T, Xu X, Lim PS, Hung K-Y. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000–2015. Diabetes Care. 2021;44(1):89-97.
3. Ávila C, Líbano L, Rojas I, Rodrigo R. Role of ischemia-reperfusion in oxidative stress-mediated injury during kidney transplantation. Clin Res. 2019;5:1-4.
4. Ahmadvand H, Mahdavifard S .Protective effect of thioctic acid on renal ischemia–reperfusion injury in rat. Int J Prev Med. 2019; 10:176.
5. Ahmadvand H, Babaeenezhad E, Nayeri H, Nezhad ZZ. Selenium effects on antioxidant and inflammatory indices in renal ischemia-reperfusion injury in rats. J Renal Inj Prev. 2018;8(2):71-7.
6. Philipponnet C, Aniort J, Garrouste C, Kemeny J-L, Heng A-E. Ischemia reperfusion injury in kidney transplantation: a case report. Medicine. 2018; 97(52): e13650.
7. Ahmadvand H, Babaeenezhad E, Moradi FH, Venool AC. Effect of gallic acid on liver oxidative stress markers in renal ischemia-reperfusion injury in rats. Ann Res Antioxid. 2017;2(2):e03
8. Ahmadvand H, Babaeenezhad E, Nasri M, Jafaripour L, Khorramabadi RM. Glutathione ameliorates liver markers, oxidative stress and inflammatory indices in rats with renal ischemia reperfusion injury. J Renal Inj Prev. 2018;8(2):91-7.
9. Tavafi M, Ahmadvand H, Tamjidipour A, Hasanvand A. Rosmarinic acid ameliorates renal ischemia reperfusion damage in rats. J Nephropharmacol. 2019;9(2):e15-e.
10. Tanyeli A, Guler MC, Eraslan E, EKİNCİ AKDEMİR F. Barbaloin attenuates ischemia reperfusion-induced oxidative renal injury via antioxidant and antiinflammatory effects. Med Science. 2020;9:246-50.
11. Rafighdoost H, Tavafi M, Rasoulian B, Ahmadvand H, Mahmodi M, Rashidi Pour M. Effect of olive leaf extract ininhibition of renal ischemia-reperfusion injuries in rat. ASJ. 2013;10(3):160-5.
12. Debnath B, Singh WS, Das M, Goswami S, Singh MK, Maiti D, et al. Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities. Mater Today Chem. 2018;9:56-72.
13. Laird TS, Flores N, Leveau JH. Bacterial catabolism of indole-3-acetic acid. Appl Microbiol Biotechnol. 2020; 104:9535–9550.
14. Husen A, Iqbal M, Aref I. Plant growth and foliar characteristics of faba bean (Vicia faba L.) as affected by indole-acetic acid under water-sufficient and water-deficient conditions. JEB. 2017;38(2):179-186.
15. Ji Y, Gao Y, Chen H, Yin Y, Zhang W. Indole-3-acetic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in mice via attenuation of hepatic lipogenesis, and oxidative and inflammatory stress. Nutrients. 2019;11(9):2062.

16. Esan AM, Masisi K, Dada FA, Olaiya CO. Comparative effects of indole acetic acid and salicylic acid on oxidative stress marker and antioxidant potential of okra (Abelmoschus esculentus) fruit under salinity stress .Sci Hortic. 2017;216:278-83.
17. Kim D, Kim H, Kim K, Roh S. The protective effect of indole-3-acetic acid (IAA) on H2O2-damaged human dental pulp stem cells is mediated by the AKT pathway and involves increased expression of the transcription factor nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and its downstream target heme oxygenase 1 (HO-1). Oxid Med Cell Longev. 2017; Article ID 8639485, 11 pages.
18. Mohmoodnia L, Koushki S, Moruzzi M, Papi S, Khorramabadi RM, Farzan B, et al. Protective effect of aliskiren against renal ischemia reperfusion via antioxidant property and nitric oxide signaling pathway. Immunopathol Persa. 2019;5(1):e10-e.
19. Ahmadvand H, Nouryazdan N, Nasri M, Adibhesami G, Babaeenezhad E. Renoprotective Effects of Gallic Acid Against Gentamicin Nephrotoxicity Through Amelioration of Oxidative Stress in Rats. Braz Arch Biol Technol. 2020;63.
20. Martin Jr JP, Dailey M, Sugarman E. Negative and positive assays of superoxide dismutase based on hematoxylin autoxidation. Arch Biochem Biophys. 1987;255(2):329-36.
21. Hajimiresmaiel J, Davoodi H, Namazi N, Javedan G, Pazoki-Toroudi H, Ajami M. Effect of omega 3 fatty acids on oxidative stress in acute renal failure induced by ischemia reperfusion. Iranian J Nutr Sci Food Technol. 2014; 8(4): 155-162.
22. Ahmadvand H, Yalameha B, Adibhesami G, Nasri M, Naderi N, Babaeenezhad E, et al. The protective role of gallic acid pretreatment on renal ischemia-reperfusion injury in rats. Rep Biochem Mol Biol. 2019 Apr; 8(1): 42–48.
23. Adwas AA, Elsayed A, Azab A, Quwaydir F. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. J Appl Biotechnol Bioeng. 2019;6(1):43–47.
24. Limaye PV, Raghuram N, Sivakami S. Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats. Mol Cell Biochem. 2003;243(1):147-52

Protective effect of indole-3-acetic acid on renal ischemia-reperfusion injury

Papi S[1], Ahmadvand H[2, 3*], Sotoodehnejadnematalahi F[4], Yaghmaei P[5]
1.Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2.Professor, Razi Herbal Medicine Research Center, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.
3.Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, hassan_a46@yahoo.comAbstract
4.Assistant Professor, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
5.Professor, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Renal ischemia-reperfusion can lead to acute renal failure. The use of antioxidants is a good way to reduce the damage caused by renal ischemia-reperfusion. Therefore, the aim of this study was to investigate the protective effect of indole-3-acetic acid on renal ischemia-reperfusion injury through its antioxidant properties in a rat model.

Materials and Methods: Forty male rats were treated for 2 weeks in four groups included (control group, ischemia-reperfusion control group, ischemia-reperfusion group with 40 mg/kg indole acetic acid treatment and ischemia-reperfusion group with 60 mg/kg indole acetic acid treatment). Then, the blood sample was taken from the heart. Serum urea and creatinine levels were measured using biochemical kits and superoxide dismutase enzyme levels were measured using photometric methods.

Results: The results showed that ischemia-reperfusion caused a significant increase in urea (P≤0/05) and creatinine (P≤0/05) levels and a significant decrease in the level of superoxide dismutase in ischemia-reperfusion rats compared to the control group. However, indole acetic acid caused a significant decrease in serum urea (P≤0/05) and creatinine (P≤0/05) levels and a non-significant increase in superoxide dismutase enzyme compared to the ischemia-reperfusion control group (P>0/05).

Conclusion: The use of indol acetic acid was involved in reducing the renal biochemical parameters of urea and creatinine, which were increased due to ischemia-reperfusion injury, and caused the level of Super oxide dismutase enzyme to increase non-significant.

Keywords: Indole-3-acetic acid, Renal ischemia- Reperfusion, Rat.

Citation: Papi S, Ahmadvand H, Sotoodehnejadnematalahi F, Yaghmaei P. Protective effect of indole-3-acetic acid on renal ischemia-reperfusion injury. Yafte. 2021; 23(1):189-198.