مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، دوره ۱۷، شماره ۱، بهار ۱۴۰۱
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

DOI: 10.22100/jkh.v17i1.2721

مقاله پژوهشی

اثرات محافظتی دی‌اکسید گوگرد بر نارسایی حاد کلیوی در موش‌های صحرایی نر

مهدی خاکساری[۱]، الهام بیابانیان[۲]، نوشین احمدیان چاشمی[۳]، مسلم جعفری‌ثانی[۴]، حسین خواستار[۵*]

۱- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.
۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.
۳- مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.
۴- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.
۵- مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۰، **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۰/۰۸/۰۳

چکیده

مقدمه: *جنتامایسین (GM) موجب القای نارسایی حاد کلیوی در انسان می‌گردد و همچنین به‌عنوان یک روش مناسب برای القای نارسایی کلیوی حاد در مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌گردد. در مطالعات اخیر گاز دی اکسید گوگرد (SO2) که به‌عنوان یک آلوده‌کننده شایع هوا شناخته می‌شود، به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان مطرح می‌باشد. جهت کاهش آسیب‌های عملکردی و بافتی، از SO2 به‌عنوان آنتی‌اکسیدان در این مطالعه استفاده گردید.*

مواد و روش‌ها: *موش‌های صحرایی به چهار گروه تقسیم شدند: ۱- گروه شم، ۲- گروه GM (100 mg/kg, i.p)، ۳- گروه GM + SO2 (5 µg/kg i.p) و ۴- گروه GM + SO2 (10 µg/kg i.p). نمونه‌های ادرار ۲۴ ساعته، خون، بافت کلیه در روز هشتم جمع‌آوری گردید.*

نتایج: *تزریق جنتامایسین موجب افزایش کسر دفعی سدیم و پتاسیم، BUN و کراتینین پلاسما و کاهش جریان ادرار و کلیرنس کراتینین در مقایسه با گروه شم گردید. همچنین در گروه جنتامایسین مالون دی آلدهید (MDA) بافت کلیه افزایش و گلوتاتیون کاهش یافت. تزریق SO2 با دوز ۵ µg/kg i.p تأثیر معنی‌داری بر BUN، کسر دفعی سدیم و MDA نسبت به گروه جنتامایسین نداشت. در این گروه کراتینین، کسر دفعی پتاسیم کاهش و جریان ادرار، کلیرنس کراتینین و گلوتاتیون (GSH) بافت کلیه در مقایسه با گروه جنتامایسین افزایش داشتند. تزریق SO2 با دوز ۱۰ µg/kg i.p موجب افزایش در جریان ادرار، کلیرنس کراتینین و GSH بافت کلیه و کاهش BUN، کراتینین، کسر دفعی سدیم و پتاسیم و MDA بافت کلیه در مقایسه با گروه جنتامایسین گردید. درمان با هر دو دوز SO2 موجب کاهش مرگ آپوپتوزیس سلول‌ها در بافت کلیه در مقایسه با گروه جنتامایسین گردید.*

نتیجه‌گیری: *SO2 موجب کاهش آسیب‌های ناشی از جنتامایسین در نارسایی حاد کلیوی گردید.*

واژه‌های کلیدی: نارسایی حاد کلیوی، جنتامایسین، نفروتوکسیسیتی، دی اکسید گوگرد، آنتی‌اکسیدان.

***نویسنده مسئول:** شاهرود، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پزشکی، **تلفن:** ۰۹۸۲۳۳۲۳۹۵۰۵۴، **نمابر:** ۳۲۳۹۵۰۰۹، **Email:** h_khastar@yahoo.com

ارجاع: خاکساری مهدی، بیابانیان الهام، احمدیان چاشمی نوشین، جعفری‌ثانی مسلم، خواستار حسین. اثرات محافظتی دی‌اکسید گوگرد بر نارسایی حاد کلیوی در موش‌های صحرایی نر. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛۱۷(۱):۶۶-۵۹.

مقدمه

نارسایی حاد کلیوی (ARF) یک مشکل بالینی می‌باشد که به‌دنبال مواردی مانند شوک، عفونت، پیوند کلیه و عوارض برخی داروها ایجاد می‌شود (۱). جنتامایسین یک آنتی‌بیوتیک مؤثر علیه عفونت‌های گرم منفی می‌باشد. علی‌رغم عوارض ناخواسته جنتامایسین، مانند نفروتوکسیسیتی (۲) و اتوتوکسیسیتی (۳) این آنتی‌بیوتیک مصرف زیادی در درمان بیماری‌ها دارد. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که تولید گونه‌های فعال اکسیژن در آسیب ناشی از نارسایی حاد کلیوی افزایش می‌یابد و موجب ایجاد استرس اکسیداتیو در بافت کلیه می‌شود (۱ و ۴).

SO2 یک گاز محتوی گوگرد می‌باشد که به‌عنوان یک آلاینده هوا در نظر گرفته می‌شود. علی‌رغم اثرات سمی آن، SO2 اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضد فشار خون در پستانداران دارد (۵).

در مطالعات اخیر نشان داده شده که SO2 یک مولکول سیگنالی است که در بافت‌های پستانداران به‌صورت اندوژنز می‌تواند تولید شود (۶ و ۷).

همچنین با تزریق مشتقات SO2 (بای سولفیت و سولفیت)، SO2 در بدن پستانداران تولید می‌شود.

اثرات بیولوژیک SO2 کاملاً شناخته شده نیست. وانگ و همکاران در مطالعه خود متوجه شدند که پیش‌درمانی با آزادکننده‌های SO2 پنج دقیقه قبل از ایجاد ایسکمی موجب بهبود شاخص‌های عملکرد در قلب ایزوله موش صحرایی می‌شود (۸).

در موش‌هایی که رژیم غذایی کلسترول زیاد به مدت ۸ هفته دریافت نمودند کلسترول توتال پلاسما افزایش و HDL کاهش یافت. درمان با مشتقات SO2 یعنی (NaSO3/NaHSO3) سطح پلاسمایی تری‌گلیسیرید و LDL به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت. همچنین دهنده‌های SO2 ضایعات ناشی از آرترواسکلروز را هم کاهش می‌دهند (۹). چن و همکاران گزارش دادند که SO2 با کاهش استرس اکسیداتیو اثرات محافظتی بر آسیب ریوی دارد. در این مطالعه SO2 موجب کاهش H2O2 گردید و MDA نیز در مدل آسیب ریوی ناشی از اولئیک اسید کاهش یافت (۱۰).

جین و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که با تزریق داخل صفاقی مشتقات SO2 (Na2SO3/NaHSO3)، آپوپتوز در سلول‌های با آسیب میوکارد قلب ناشی از ایزوپروپیل آرترنول کاهش یافت (۱۱).

با توجه به اینکه در مطالعات فوق نشان داده شد که یک علت اصلی ایجاد نارسایی حاد کلیه استرس اکسیداتیو می‌باشد و با توجه به اینکه اثرات آنتی‌اکسیدانی SO2 در چند مطالعه نشان داده شده است، بر آن شدیم تا در این مطالعه اثرات SO2 بر آسیب کلیوی ناشی از جنتامایسین را بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه موش‌های صحرایی اسپراگ – داولی با وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم در شرایط استاندارد آزمایشگاهی و مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شاهرود نگهداری شدند.

۵۲ موش صحرایی به‌صورت اتفاقی در چهار گروه قرار گرفتند: ۱- گروه شم، ۲- گروه جنتامایسین که با دوز ۱۰۰ mg/kg, i.p به مدت ۷ روز تزریق گردید، ۳- گروه جنتامایسین + SO2 که علاوه بر جنتامایسین، SO2 با دوز ۵ µg/kg i.p به مدت ۷ روز به موش‌ها تزریق گردید و ۴- گروه جنتامایسین + SO2 که علاوه بر جنتامایسین، SO2 با دوز ۱۰ µg/kg i.p به مدت ۷ روز به موش‌ها تزریق گردید.

برای به‌دست‌آوری SO2 از تزریق همزمان NaHSO3 و Na2SO3 به نسبت یک به سه که در نرمال سالین (۰/۹ درصد) حل شده‌اند با دوز ۵۰۰ و ۱۰۰۰ نانوگرم تزریق داخل صفاقی انجام گردید. این دو ماده در داخل بدن تولید گاز SO2 می‌کنند.

ادرار ۲۴ ساعته توسط قفس متابولیک در روز هشتم جمع‌آوری گردید. بعد از بیهوشی، نمونه خون حیوانات از طریق نمونه‌گیری مستقیم از قلب انجام گردید. بافت کلیه ۷ حیوان در هر گروه جهت بررسی‌های آنتی‌اکسیدانی جمع‌آوری گردید. در ۶ حیوان باقیمانده در هر گروه، ابتدا پرفیوژن داخل قلبی (Transcardiac Perfusion) با نرمال سالین انجام گردید و سپس فرمالین ۴ درصد در بافرفسفات پرفیوژن گردید. سپس بافت کلیه در محلول فیکساتیو قرار گرفت و بعد از آن در پارافین قرار داده شد. برش‌های با ضخامت ۷ میکرومتر جهت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی توسط دستگاه میکروتوم انجام شد.

کراتینین در ادرار و BUN در پلاسما توسط دستگاه اتوآنالیزر اندازه‌گیری شد. سطح مالون‌دی آلدئید (MDA) در بافت کلیه از طریق واکنش آن با اسید تیوباربیتوریک طبق روش Esterbauer و Cheeseman ارزیابی شد. گلوتاتیون (GSH) با استفاده از روش Griffith5 مورد سنجش قرار گرفت، Dithiobis2-–50 nitrobenzoic اسید به‌عنوان کروموژن استفاده شد و میزان جذب کروموژن کاهش‌یافته در ۴۱۲ نانومتر اندازه گیری شد.

رنگ‌آمیزی تانل با رنگ‌آمیزی تانل میزان قطعه قطعه شدن DNA و مرگ سلولی ناشی از آپوپتوز ارزیابی می‌گردد. برای رنگ‌آمیزی TUNEL از یک کیت تشخیص مرگ سلولی (روشه، آلمان) استفاده شد، که یک روش معمول برای تعیین کمیت آپوپتوز با توجه به برچسب‌گذاری شکستگی رشته‌های DNA است (۱۲ و ۱۳). به‌طور خلاصه، پس از دپارافینه شدن سه برش از هر حیوان با استفاده از زایلن (سیگما)، نمونه‌ها با الکل هیدراته شده و سپس با بافر فسفات

(PBS) شستشو داده شدند و در نهایت به مدت نیم ساعت در پروتئیناز K ۱۰ میلی‌مولار در دمای اتاق نفوذپذیر شدند. پس از آن، برش‌ها شسته شدند و انکوباسیون در تاریکی به مدت ۱۰ دقیقه با استفاده از ۳٪ H2O2 در متانول برای جلوگیری از پراکسیداز درون‌زا انجام شد.

در مرحله بعدی، انکوباسیون در یک مخلوط واکنش TUNEL در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت یک ساعت در فضای مرطوب انجام شد. پس از شستشوی بافر فسفات، از مبدل–POD (پراکسیداز) برای مشاهده برش‌ها در ۳۷ درجه سانتی‌گراد در فضای مرطوب به مدت ۳۰ دقیقه در تاریکی استفاده شد. به دنبال آن، با PBS شسته شدند و ۵۰–۱۰۰ میکرولیتر از ۰/۰۵٪ DAB (۳،۳'–دی آمینوبنزیدین) بستر به‌عنوان کروموژن در ۱۰ دقیقه اضافه شد و با PBS شسته شد. سپس برش‌ها با استفاده از یک میکروسکوپ نوری (Olympus AX-70) بررسی شدند. با استفاده از میکروسکوپ نوری، کمی‌سازی سلول‌های TUNEL مثبت در بزرگ نمایی ۴۰۰ انجام شد. از ImageTool-2 برای تجزیه و تحلیل تصاویر استفاده شد. علاوه بر این، سلول‌های دارای TUNEL مثبت در امتداد مقاطع ۴۰۰ میکرومتر (۰/۱۶۰ میلی‌مترمربع) کلیه و کبد محاسبه شدند. عمل شمارش به صورت کور انجام شد.

شاخص آپوپتوتیک (درصد آپوپتوز به کل سلول) تعداد سلول‌ها در طول ترانسکت ۴۰۰ میکرومتر از بافت‌ها انجام شد. سه لام در هر بافت (۶ موش در هر گروه) برای رنگ‌آمیزی TUNEL شمارش شد.

داده‌ها به‌صورت میانگین ±SEM ارایه می‌شوند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، آزمون‌های توکی و ANOVA یک طرفه انجام شد. نتایج با P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

تزریق جنتامایسین موجب افزایش کسر دفعی سدیم و پتاسیم، افزایش BUN و کراتینین پلاسما و کاهش میزان جریان ادرار و کلیرنس کراتینین نسبت به گروه شم گردید. همچنین میزان MDA بافت کلیه افزایش و میزان GSH آن کاهش یافت.

تزریق SO2 با دوز ۵ µg/kg i.p اثر معنی‌داری بر BUN پلاسما، کسر دفعی سدیم و میزان MDA بافت کلیه نسبت‌به گروه جنتامایسن نداشت اما موجب کاهش کراتینین پلاسما، کسر دفعی پتاسیم و افزایش میزان جریان ادرار، کلیرنس کراتینین و GSH بافت کلیه در مقایسه با گروه جنتامایسین گردید.

تزریق SO2 با دوز ۱۰ µg/kg i.p موجب افزایش میزان جریان ادرار، کلیرنس کراتینین و میزان GSH بافت کلیه و کاهش BUN و کراتینین پلاسما، کاهش کسر دفعی سدیم و پتاسیم و میزان MDA بافت کلیه در مقایسه با گروه جنتامایسین گردید (جدول ۱، شکل ۱ و ۲).

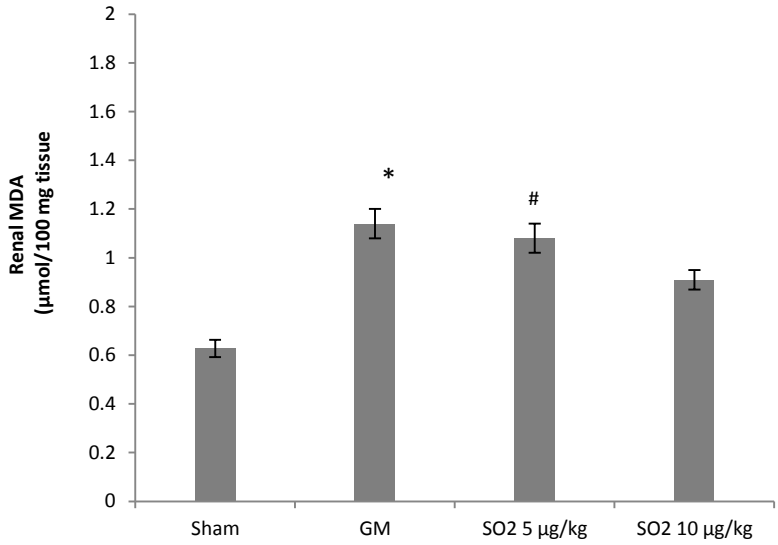
رنگ‌آمیزی تانل یک ارزیابی بسیار قابل اهمیت بافتی می‌باشد که میزان آپوپتوز را در سلول‌های بافت‌های مختلف نشان می‌دهد (۱۴).

بررسی با رنگ‌آمیزی تانل نشان داد که تعداد سلول‌های تانل مثبت در بافت کلیه در گروه جنتامایسین (۴۲٪) نسبت به گروه شم (۳٪) افزایش داشت. در گروه‌های درمان با SO2 با دوزهای ۵ µg/kg و ۱۰ µg/kg تعداد سلول‌های تانل مثبت نسبت به گروه جنتامایسین کاهش داشت (به‌ترتیب ۳۱٪ و ۲۸٪) (شکل ۳).

جدول ۱– شاخص‌های بیوشیمیایی در گروه‌ها

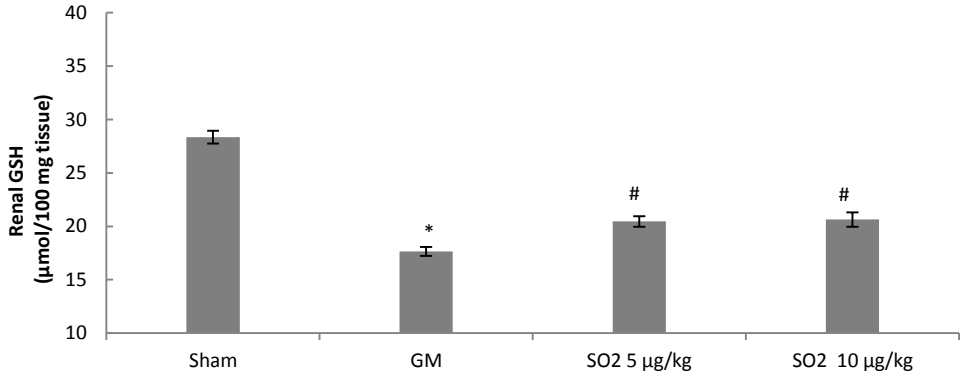
parameters	Sham	GM	GM + SO2 g/kg(µ ۵)	GM + SO2 g/kg(µ ۱۰)
Plasma creatinine, mg/dl	۰/۰۴۲ ± ۰/۶۷	*۰/۱۲ ± ۳/۵	*#۰/۲۲ ± ۳/۱	*# ۰/۱۰ ± ۲/۹
Plasma BUN, mg/dl	۱/۷ ± ۲۴	*۸/۷۹ ± ۱۶۴	* ۱۰/۱۰ ± ۱۳۴	*#۱۱/۶۹ ± ۱۲۹
Urine flow rate, µl/min.BW	۱/۵۶ ± ۳۹/۷۱	*۱/۴۹ ± ۱۷/۵۷	*#۱/۵۳ ± ۲۳/۷۱	*#۱/۵۶ ± ۲۴/۲۸
Creatinine clearance, µl/min	۰/۳۷ ± ۸/۳۰	*۰/۱۹ ± ۲/۳۴	*# ۲۸ ± ۳/۵۱	*# ۰/۲۶ ± ۳/۶۱
fractional excretion of Na, %	۰/۰۲ ± ۰/۵۵	*۰/۰۹ ± ۲/۱۵	* ۰/۰۵ ± ۱/۹۵	*#۰/۰۹ ± ۱/۷۴
fractional excretion of K, %	۱/۱۷ ± ۲۲/۸	*۱/۰۲ ± ۳۹/۷	*#۱/۲۰ ± ۳۴/۶	*#۱/۰۰ ± ۳۴/۸

*P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه شم و # P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه جنتامایسین را نشان می‌دهد.



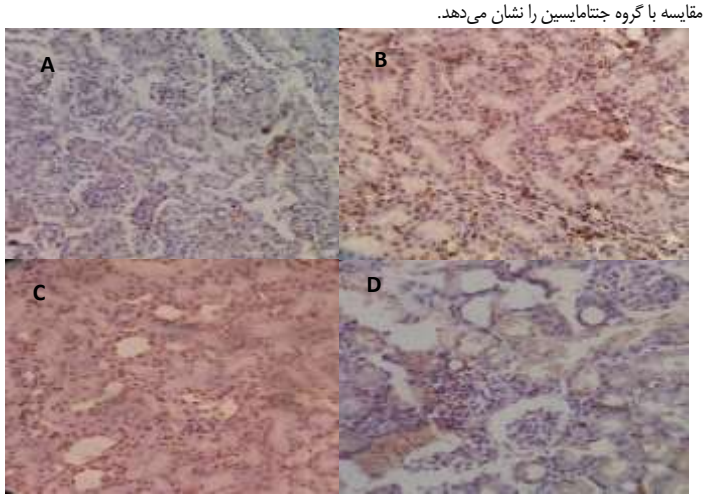
شکل ۱- مالون دی آلدهید بافت کلیه (mean ± SEM)

*P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شم و #P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه جنتامایسین را نشان می‌دهد.

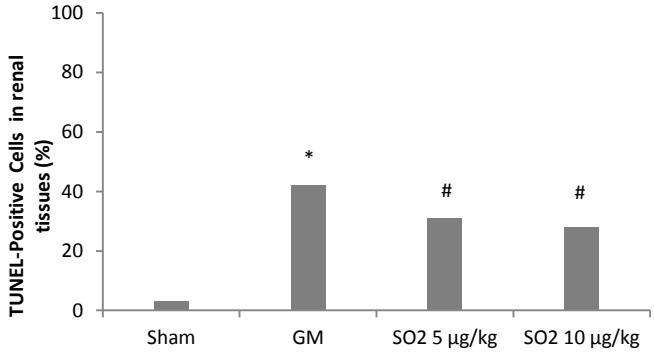


شکل ۲- گلوتاتیون بافت کلیه (mean ± SEM)

*P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شم و #P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه جنتامایسین را نشان می‌دهد.



شکل ۳- عکسبرداری از رنگ‌آمیزی TUNEL در کلیه. (A) گروه شم (B) گروه جنتامایسین (GM) (C) گروه جنتامایسین + SO2 با دوز ۱۰ µg/kg i.p (D) گروه جنتامایسین + SO2 با دوز ۵ µg/kg i.p (بزرگنمایی ۴۰۰ برابر)



شکل ٤- تأثیر درمان با SO2 بر تعداد سلول‌های TUNEL مثبت کلیوی در گروه‌ها (درصد کل سلول‌ها). * در مقایسه با گروه شم تفاوت معنی‌داری دارد (P<۰/۰۰۱) و # در مقایسه با جنتامایسین تفاوت معنی‌داری دارد (P<۰/۰۱)

بحث

علی‌رغم نارسایی حاد کلیوی ناشی از مصرف جنتامایسین، این آنتی‌بیوتیک همچنان به‌عنوان یک داروی انتخابی علیه میکروارگانیسم‌های غیرحساس به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها به‌کار می‌رود. همچنین نارسایی حاد کلیوی ناشی از جنتامایسن به‌عنوان یک مدل مناسب القای نارسایی حاد کلیوی در حیوانات آزمایشگاهی به‌کار می‌رود (۱۵).

در مطالعه حاضر، تزریق جنتامایسین با دوز 100 mg/kg, i.p و به مدت ۷ روز منجر با آسیب حاد کلیوی گردید. افزایش در کسر دفعی سدیم و پتاسیم، افزایش BUN و کراتینین پلاسما و کاهش میزان جریان ادرار و کلیرنس کراتینین آسیب عملکرد کلیوی و نارسایی حاد کلیوی را در کلیه نشان داد که با یافته‌های مطالعات قبلی خودمان و مطالعات پژوهشگران دیگر همخوانی دارد (۱۸-۱۶).

MDA و GSH که شاخص‌های مهم استرس اکسیداتیو هستند (۱۹ و ۲۰)، نیز به دنبال مصرف جنتامایسین به‌ترتیب افزایش و کاهش نشان دادند که با مطالعات دیگران نیز همسو بوده است (۲۱). همچنین جنتامایسین موجب القای آپوپتوز در سلول‌های بافت کلیه گردید که با افزایش تعداد سلول‌های تانل مثبت در گروه جنتامایسین در مقایسه با گروه شم مشخص گردید.

در سال‌های اخیر نشان داده شد که SO2 که به‌صورت رایج یک گاز آلوده‌کننده به‌شمار می‌آید، به‌عنوان یک ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان و آنتی‌هیپرتانسیون نیز مطرح می‌باشد (۵ و ۷).

در مطالعه ما، تجویز SO2 با دوز 5 µg/kg i.p موجب کاهش کراتینین پلاسما و کسردفعی پتاسیم و افزایش میزان جریان ادرار، کلیرنس کراتینین و GSH بافت کلیه در مقایسه با گروه جنتامایسین گردیده است اما اثر معنی داری بر میزان BUN، کسر دفعی سدیم و MDA بافت کلیه نداشت.

تجویز SO2 با دوز بالاتر یعنی ۱۰µg/kg i.p موجب افزایش میزان جریان ادرار، کلیرنس کراتینین، GSH بافت کلیه و کاهش BUN و کراتینین پلاسما و کسر دفعی سدیم و پتاسیم و MDA بافت کلیوی گردید.

چن و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که SO2 موجب حفاظت بافت ریه به‌دنبال آسیب القا شده ناشی از اولئیک اسید می‌گردد. آنها در مطالعه خود همانند مطالعه ما از تزریق توام Na2SO3/NaHSO3 برای تولید SO2 استفاده کردند و SO2 منجر به کاهش تولید H2O2 و یون هیدروکسیل گردید. به علاوه، سطوح MDA و GSH بافتی نیز تحت تأثیر SO2 بهبود یافت که این داده‌ها همسو با مطالعه ما بوده است (۱۰).

جین و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند که تجویزدهنده‌های SO2 شاخص‌های عملکردی بافت قلب را بهبود داده و موجب کاهش آسیب میوکارد می‌شود. آنها آپوپتوزیس کاردیومیوسیت‌ها را نیز با رنگ آمیزی تانل ارزیابی نمودند و نشان دادند که تجویز SO2 تنظیم افزایشی پروتئین Bax را مهار می‌کند و موجب کاهش تنظیم کاهشی پروتئین bcl-2 می‌گردد که مبین این است که SO2 می‌تواند از عدم تعادل bcl-2/bax و در نتیجه آپوپتوزیس در سلول‌های کاردیومیوسیت جلوگیری کند (۱۱).

در موش‌هایی که با افزایش جریان خون ریوی دچار هیپرتانسیون ریوی شده‌اند، SO2 موجب تنظیم افزایشی H2S اندوژنز گردید و هیپرتانسیون ریوی را کاهش داد. بنابراین یک مکانیسم که SO2 از آن طریق میتواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد تنظیم افزایشی H2S می‌باشد که یک مولکول محتوی گوگرد دیگری می‌باشد که آسیب و مرگ سلولی را کاهش می‌دهد (۲۲).

یافته‌های ما نشان می‌دهد که تزریق‌دهنده‌های SO2 یعنی Na2SO3/NaHSO3 تا حدی آسیب کلیوی ایجاد شده را در مدل القای نارسایی حاد کلیوی با جنتامایسین کاهش می‌دهد که بخشی از این کاهش آسیب، ناشی از اثرات آنتی اکسیدانی و مهار آپوپتوز توسط SO2 می‌باشد. به علاوه، دوز 10 µg/kg i.p اثرات محافظتی بیشتر نسبت به دوز 5 µg/kg i.p داشته است.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله ما از دانشگاه علوم پزشکی شاهرود برای حمایت از پژوهش خود و معاون پژوهشی برای اعطای گرنت تحقیقاتی به شماره ۹۵۱۰۸ قدردانی می‌کنیم.

References

1. Chashmi NA, Emadi S, Khastar H. Protective effects of hydroxytyrosol on gentamicin induced nephrotoxicity in mice. Biochem Biophys Res Commun 2017;482:1427-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.052
2. Lee KE, Kim EY, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, et al. Macrophage-stimulating protein attenuates gentamicin-induced inflammation and apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 2013;434:527-33. doi:10.1016/j.bbrc.2013.03.108
3. Hoshino T, Tabuchi K, Nishimura B, Tanaka S, Nakayama M, Ishii T, et al. Protective role of Nrf2 in age-related hearing loss and gentamicin ototoxicity. Biochem Biophys Res Commun 2011;415:94-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.10.019
4. Mogharabian N, Khaksari M, Eslami T, Chashmi NA, Khastar H. Evaluation of protective effects of usnic acid in cisplatin induced nephrotoxicity in rats. Knowledge and Health in Basic Medical Sciences 2020;15:10-5. doi: 10.22100/jkh.v15i2.2421
5. Wang XB, Jin HF, Tang CS, Du JB. Significance of endogenous sulphur-containing gases in the cardiovascular system. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010;37:745-52. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05249.x
6. Luo L, Chen S, Jin H, Tang C, Du J. Endogenous generation of sulfur dioxide in rat tissues. Biochem Biophys Res Commun 2011;415:61-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.10.012
7. Wang X-B, Du J-B, Cui H. Sulfur dioxide, a double-faced molecule in mammals. Life Sci 2014;98:63-7. doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.027
8. Wang X-B, Huang X-M, Ochs T, Li X-Y, Jin H-F, Tang C-S, et al. Effect of sulfur dioxide preconditioning on rat myocardial ischemia/reperfusion injury by inducing endoplasmic reticulum stress. Basic Res Cardiol 2011;106:865. doi: 10.1007/s00395-011-0176-x
9. Li W, Tang C, Jin H, Du J. Regulatory effects of sulfur dioxide on the development of atherosclerotic lesions and vascular hydrogen sulfide in atherosclerotic rats. Atherosclerosis 2011;215:323-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.037
10. Chen S, Zheng S, Liu Z, Tang C, Zhao B, Du J, et al. Endogeous sulfur dioxide protects against oleic acid-induced acute lung injury in association with inhibition of oxidative stress in rats. Nature 2015;95:142-56. doi: 10.1038/labinvest.2014.147
11. Jin H, Liu AD, Holmberg L, Zhao M, Chen S, Yang J, et al. The role of sulfur dioxide in the regulation of mitochondrion-related cardiomyocyte apoptosis in rats with isopropylarterenol-induced myocardial injury. Int J Mol Sci 2013;14:10465-82. doi: 10.3390/ijms140510465
12. Erfani S, Aboutaleb N, Oryan S, Shamsaei N, Khaksari M, Kalalian-Moghaddam H, et al. Visfatin inhibits apoptosis and necrosis of hippocampus CA3 cells following transient global ischemia/reperfusion in rats. Int J Pept Res Ther 2015;21:223-8. doi:10.1007/s10989-014-9449-1
13. Khaksari M, Mehrjerdi FZ, Rezvani ME, Safari F, Mirgalili A, Niknazar S. The role of erythropoietin in remote renal preconditioning on hippocampus ischemia/reperfusion injury. J Physiol Sci 2017;67:163-71. doi: 10.1007/s12576-016-0451-6
14. Mehrjerdi FZ, Shoshtari A, Mohseni F, Khastar H, Norozi P, Asadi Y, et al. Sulfur dioxide reduces hippocampal cell death and improves learning and memory deficits in a rat model of transient global ischemia/reperfusion. Iranian Journal of Basic Medical Sciences 2018;21:998. doi: 10.22038/IJBMS.2018.29404.7106
15. Tavafi M, Ahmadvand H, Toolabi P. Inhibitory effect of olive leaf extract on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Iran J Kidney Dis 2012;6:25-32.
16. Kadkhodaee M, Khastar H, Seifi B, Najafi A, Delavari F. Recipient kidney damage after leukocyte transfer from inbred mice with renal ischemia-reperfusion injury. Tehran Univ Med J 2012;70:69-77. [Persian].
17. Kadkhodaee M, Khastar H, Seifi B, Najafi A, Delavari F. Renal oxidative injury after leukocyte transfer from ischemia-reperfusion-induced kidney damage in Balb/c mice. Acta Physiologica Hungarica 2013;100:99-106. doi: 10.1556/APhysiol.100.2013.1.10
18. Khaksari M, Ghorbani E, Jafarisani M, Khastar H. Evaluation of protective effects of usnic acid in gentamicin induced nephrotoxicity in rats. Knowledge and Health in Basic Medical Sciences 2019;14:2-7. doi: 10.22100/jkh.v14i3.2218
19. Khastar H. Protective effects of vitamin E against liver damage caused by renal ischemia reperfusion. Ren Fail 2015;37:494-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1006084
20. Khastar H, Kadkhodaee M, Sadeghipour HR, Seifi B, Hadjati J, Delavari F, et al. Leukocyte involvement in renal reperfusion-induced liver damage. Renal Failure 2011;33:79-83. doi: 10.3109/0886022X.2010.541585
21. Otunctemur A, Ozbek E, Cekmen M, Cakir SS, Dursun M, Polat EC, et al. Protective effect of montelukast which is cysteinyl-leukotriene receptor antagonist on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. Ren Fail 2013;35:403-10. doi: 10.3109/0886022X.2012.761040
22. Polhemus DJ, Calvert JW, Butler J, Lefer DJ. The cardioprotective actions of hydrogen sulfide in acute myocardial infarction and heart failure. Scientifica (Cairo) 2014;2014: 768607. doi: 10.1155/2014/768607

Journal of Knowledge & Health
in Basic Medical Sciences 2022; Vol 17, No 1

DOI: 10.22100/jkh.v17i1.2721

Original Article

Protective Effects of Sulfur Dioxide on Acute Renal Failure in Male Rats

Mehdi Khaksari (Ph.D.)[1], Elham Biabanian (M.D.)[2], Nooshin Ahmadian Chashmi (M.Sc.)[3], Moslem Jafarisani (Ph.D.)[1], Hossein Khastar(Ph.D.)[3*]

1- School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.
2- Student Research Committee, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.
3- Sexual Health and Fertility Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 11 September 2021**, Accepted:** 25 October 2021

Abstract:

Introduction: *Gentamicin-induced acute renal failure (ARF) has been commonly used as a suitable animal model to research acute kidney failure in an experimental study. The sulfur dioxide (SO2), a sulfur-containing gas that considered a common air pollutant, has antioxidant effects in mammals. In this study for reducing the functional and tissue damage we use SO2 as an antioxidant agent.*

Methods: *Rats (n=52) were randomly assigned to four groups: 1- Sham group, 2- Gentamicin (GM) group (100 mg/kg, i.p) 3- GM + SO2 group (5 µg/kg i.p) and 4- GM + SO2 group (10 µg/kg i.p). 24-h urine samples, blood and renal tissues were collected in day eighth.*

Results: *Gentamicin injection led to increase in fractional excretion of Na and K, Plasma BUN and Cr and decrease in Urine flow rate and Cr clearance compared with sham group. In addition, renal tissue MDA was increased and a Glutathione (GSH) level was decreased. SO2 injection with dose of 5 µg/kg had no statistically significant changes in BUN, fractional excretion of Na and MDA. In this group Cr and fractional excretion of K were decreased and Urine flow rate, Cr clearance and GSH were increased compared with GM group. SO2 injection with dose of 5 µg/kg caused increase in Urine flow rate, Cr clearance and renal tissue GSH and decrease in BUN, Cr, fractional excretion of K and Na and renal tissue MDA in contrast with GM group. Treatment with SO2 (5 and 10 µg/kg) significantly reduces apoptosis cell death in renal tissues compared to the GM group.*

Conclusion: *SO2 partly protected the kidneys from gentamicin induced acute kidney injury.*

Keywords: Acute kidney injury, Gentamicin, Nephrotoxicity, Sulfur dioxide, Antioxidant.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author**: H. Khastar, **Email:** h_khastar@yahoo.com*

Citation: Khaksari M, Biabanian E, Ahmadian Chashmi N, Jafarisani M, Khastar H. Protective effects of sulfur dioxide on acute renal failure in male rats. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2022;17(1):59-65.