مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفتم، شماره ۵، ویژه‌نامه زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۵۳۷-۵۳۱

بررسی نقش مسیرهای آپوپتوتیک وآنتی آپوپتوتیک در مسیر اثر اسیدهای چرب امگا ۳ بر آسیب ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن در کلیه رت

نسیم نمازی[۱]، حمیدرضاپازکی طرودی[۲]، سید حسین داوودی[۳]، مرجان عجمی[۴]

۱- دانش‌آموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، شعبه بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- نویسنده مسئول: استادیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، پست الکترونیکی: hdavoodi2002@yahoo.com

۴- نویسنده مسئول: استادیار گروه تحقیقات سیاستگذاری و برنامه ریزی غذا و تغذیه ، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: nutritionist80@gmail.com

چکیده

سابقه و هدف: این مطالعه با هدف بررسی اثر اسیدهای چرب امگا۳بر استرس اکسیداتیو و آپوپتوز ناشی از ایسکمی رپرفیوژن کلیه رت انجام گرفته است.

مواد وروش‌ها: ۸۱ رت نرویستار با وزن ۳۰۰gr- ۲۵۵خریداری شدند.نفروکتومی کلیه راست بر روی رت‌ها به انجام رسید و رت‌ها به مدت ۲۱ روز جهت بر طرف شدن استرس ناشی از عمل نگهداری شدند. رت‌هاقبل از ایسکمی- رپرفیوژن (۶، ۲۴، و ۴۸ ساعت رپرفیوژن) به مدت ۱۴ روز اسید چرب امگا ۳(۲۰۰ mg/kg/d DHA+EPA) یا آب مقطر دریافت کردند. سطح MDA و بیان پروتئین‌های Bax، Bcl2 ، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: در گروه ایسکمی – رپرفیوژن (IR) محتوای بافتی MDA و بیان پروتئین Bax پس ازایسکمی-رپرفیوژن به طور معنی‌داری افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). در گروه دریافت کننده اسید چرب امگا۳ میزان بافتی MDA به طور معنی‌داری کاهش ($p<۰/۰۵$) و بیان پروتئین Bcl_2 افزایش معنی‌داری داشت. بیان پروتئین Bax پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت رپرفیوژن در مقایسه با ۶ ساعت رپرفیوژن افزایش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۵$). در رت‌های گروه امگا۳ بیان پروتئین Bcl_2در ۲۴ تا ۴۸ ساعت رپرفیوژن افزایش معنی‌داری نسبت به ۶ ساعت رپرفیوژن داشت ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: مصرف اسیدهای چرب امگا۳ باعث بهبود استرس اکسیداتیو ناشی ازIR و جلوگیری از آپوپتوز و همچنین فعال کردن مسیرهای آنتی آپوپتوز می‌گردد.

واژگان کلیدی: اسید چرب امگا ۳(EPA,DHA)،ایسکمی رپرفیوژن، مالون دی آلدئید، پروتئین پروآپوپتوتیک Bax ، پروتئین آنتی آپوپتوتیک Bcl_2

مقدمه

ایسکمی رپرفیوژن (IR) یعنی باز گرداندن مجدد جریان خون به بافتی که دچار ایسکمی یا کمبود اکسیژن شده است، فقدان اکسیژن و مواد مغذی در خون در طول دوره ایسکمی و بازگشت مجدد گردش خون، از طریق القاء استرس اکسیداتیو منجر به التهاب و آسیب اکسیداتیو بافت‌هایی نظیر مغز، قلب، کلیه، کبد، شش‌ها و بافت اسکلتی بدن می‌گردد (۱) و معمولاً از عواملی است که در طی عمل پیوند کلیه اتفاق می‌افتد و از عوامل دخیل در پس زدن بافت پیوندی کلیه است (۳، ۲). ایسکمی رپرفیوژن کلیه یکی از عواملی است که منتهی به بروز نارسایی حاد کلیوی ARF

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

(Acute Renal Failure) منجر می‌گردد (۴). این بیماری به معنی کاهش شدید عملکرد کلیه است و یکی از مسائل مطرح بالینی می‌باشد، که با میزان مرگ و میر بالایی همراه است (۷۰-۳۰٪) (۶-۴) .

شواهد تجربی تغییرات پاتولوژی شامل افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROs)(۷)، نقصان در پارامترهای کلیه (۸) و مرگ برنامه ریزی شده سلول را، از پیامدهای مهم ناشی از ایسکمی کلیه می‌دانند(۹).

ایسکمی باعث القاءآپوپتوز در کلیه و سایر اندامها می‌شود و درنتیجه میزان مرگ و میر ناشی از ARF را افزایش می‌دهد(۱۱، ۱۰). آپوپتوز که به مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده شهرت دارد، بر اثر بر همکنش پروتئین‌های خانواده BCL2 که شامل پروتئین آنتی‌اپوپتوتیک BCL2 و پروتئین پرو اپوپتوتیکBax است ایجاد می‌شود(۶، ۴). این مطالعه با هدف بررسی تأثیر مصرف خوراکی اسیدهای چرب امگا۳(DHA+EPA) بر ایسکمی رپرفیوژن و همچنین بررسی بیان پروتئین‌های Bax، Bcl2 طراحی شد.

مواد و روش ها

رت‌های نر نژاد ویستار با وزن ۳۰۰ ـ ۲۵۵ گرم بوده که از انستیتو پاستور ایران تهیه و در حرارت بین ۲۵-۲۲ درجه سانتیگراد در آزمایشگاه نگهداری شدند. سیکل نوری، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی ، برای نگهداری این حیوانات رعایت گردید. به خاطر خوگیری با شرایط محیط رت‌ها برای یک هفته در آزمایشگاه قرار دادیم به گونه ای که در عین دسترسی آزاد به آب و غذا با شرایط آزمایشگاه سازش پیدا کنند. تمام مراحل نگهداری، فرایندهای جراحی و بیهوشی حیوانات طبق موارد ذکر شده در آیین نامه اخلاقی نحوه برخورد با حیوانات آزمایشگاهی مصوبه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که بر اساس آیین نامه بر خورد با حیوانات آزمایشگاهی تنظیم شده بود، انجام گردید. در پایان آزمایش حیوانات تحت بی هوشی و بدون درد با گیوتین کشته شدند و نمونه مورد نیاز از آنها تهیه گردید.

داروها و روش‌های تزریق:

۱) کتامین (Ketamine) دوز تزریقی 50mg/kg و زایلوزین دوز تزریقی 4mg/kg از طریق تزریق داخل صفاقی، خریداری شده از شرکت Alfasan Chemical Co, Woerden, and Holland

۲) اسیدهای چرب امگا-۳ (شامل ۶۰۰ میلی‌گرم EPA و ۴۰۰ میلی‌گرم DHA در هر گرم از محصول خالص، بدون آنتی اکسیدان) خریداری شده از شرکت Biotik-do-Brasil Industria-e-Comercio Ltda, Brazil. به صورت mg/kg ۲۰۰ (۱۲۰ میلی‌گرم از EPA و ۸۰ میلی‌گرم از DHA) تهیه و توسط سرنگ خاص گاواژ به حیوانات داده شد. به گروه کنترل آب مقطر گاواژ گردید.

رت‌ها به صورت تصادفی در ۹ گروه (۹ رت در هر گروه) قرار گرفتند: ۱- کنترل (رژیم استاندارد همراه با گاواژ آب مقطر ۱ میلی‌لیتر روزانه به مدت ۱۴ روز+ جراحی sham) ۲-ایسکمی-رپرفیوژن (رژیم استاندارد همراه با گاواژ اب مقطر ۱ میلی‌لیتر روزانه به مدت ۱۴ روز+ ۴۵ دقیقه ایسکمی) ۳- ایسکمی-رپرفیوژن + امگا۳ (رژیم استاندارد همراه با گاواژ اسیدهای چرب امگا-۳ روزانه به مدت ۱۴ روز (200 mg/kg/day) + ۴۵ دقیقه ایسکمی) هر گروه به صورت تصادفی به سه گروه بر اساس برقراری جریان خون یا رپرفیوژن در زمان‌های ۶ و ۲۴ و ۴۸ ساعت تقسیم شد. رت‌ها به وسیله زایلوزین (۴mg/kg+کتامین ۵۰mg/kg) با تزریق داخل صفاقی (IP) بیهوش شدند، سپس رت در وضعیت فلانک راست قرار گرفت و پس از لمس دنده آخر، زیر این دنده برش داده شد، کلیه و پایک کلیوی راست نمایان گردید، نخ کرومیک از زیر پایک کلیوی رد شد، پایک را بسته، سپس کلیه راست را برداشته (نفروکتومی) و سپس محل برش را بخیه زده و با بتادین ضد عفونی کردیم. بعد از به هوش آمدن حیوان، جهت جلوگیری از عفونت به آنها آنتی بیوتیک آموکسی سیلین ۵۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد. حیوانات به حیوانخانه منتقل شده و در محیط تمیز (۱۲ ساعت نور و تاریکی) با دسترسی آزاد به آب و غذا به مدت ۲۱ روز نگهداری شدند (1K1C:1 kidney 1 clamp). دو هفته قبل از ایجاد ایسکمی در گروه امگا۳ ، گاواژ امگا۳ را آغاز کردیم. گروه‌هایی که باید تحت ایسکمی رپرفیوژن کلیه چپ واقع شوند، به وسیله زایلوزین (۴mg/kg+کتامین ۵۰mg/kg) با تزریق داخل صفاقی بیهوش شده، حیوان در وضعیت فلانک چپ قرار گرفت و پس از لمس دنده آخر زیر این دنده برش داده شد، کلیه و شریان کلیوی چپ نمایان شده و بعد از مشاهده نبض شریانی، این شریان با کلمپ نرم بسته شده و حیوان گرم نگه داشته شد. بعد از ۴۵ دقیقه، کمی سرم فیزیولوژی روی محل جراحی ریخته و به آرامی کلمپ را برداشته و جریان خون مجدداً برقرار گردید. کلیه‌های چپ بعد از تمیز کردن جهت اندازه‌گیری مالون دی آلدئید (Malondialdehyde

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

Colorimetric Assay Kit) و تعیین بیان پروتئین های Bcl-2, ß-actin و Bax استفاده گردید به این ترتیب که نمونه ها ابتدا هموژنیزه شده و سپس توسط سانتریفیوژ سرم نمونه‌ها جداشده و به فریزر ۸۰- منتقل شد.

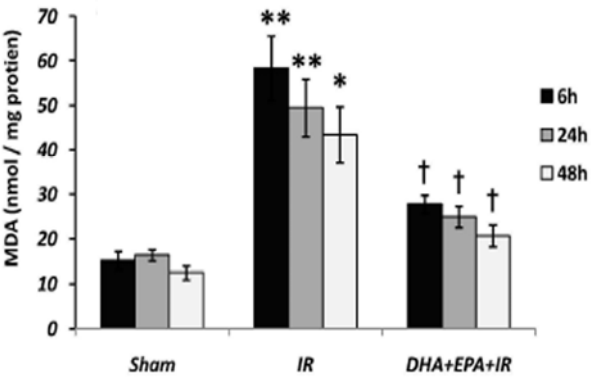
میزان بیان پروتئین‌های بافتیBcl_2 , Bax, βactin بر پایه وسترن بلات (Western Blotting Analysis)اندازه‌گیری شد. در این مرحله بافت کلیه ابتدا باید لیز شود تا پروتئین‌ها آزاد شود. ما از TritonX100 استفاده کردیم. سپس برای جلوگیری از دفسفوریلاسیون و دناتوره شدن Leupeptin اضافه شد. برای هر ۵ گرم بافت ۳۰۰ میکرولیتر بافر به لوله اضافه کرده و آن را هموژنیزه کردیم. سپس مخلوط به دست آمده را ۲ بار هر بار با ۳۰۰ میکرولیتر بافر شستشو دادیم و سپس برای ۲ ساعت آنرا در دمای ۴ درجه سانتیگراد قرار دادیم و برای ۲۰ دقیقه (۱۲۰۰۰ rpm، ۴ درجه سانتیگراد) در میکروسانتریفوژ، سانتریفوژ کردیم. سپس لوله‌ها را برداشته و سریعاً بر روی یخ قرار داده و سوپرناتانت را جدا کرده و در لوله تمیزی بر روی یخ قرار دادیم. این اندازه‌گیری توسط کیت‌های خریداری شده از شرکت Abcam، انجام شد. نمونه‌ها را بر روی ژل الکتروفورز قرار دادیم. با برقرار کردن جریان الکتریکی پروتئین‌ها به غشا انتقال یافتند. در مرحله آخر برای ردیابی نهایی از دستگاه Recorder استفاده کرده و بعد از گرفتن عکس تعداد باندهای نشاندار توسط کامپیوتر محاسبه گردید.

تجزیه و تحلیل آماری داده ها: از آنجا که تمام داده‌ها توزیع نرمالی داشتند [Kolmogorov–Smirnov test (K–S test)] مقایسه بین گروهی با بهره‌گیری از آنالیز واریانس یک طرفه One-way analysis of variance (ANOVA) و به دنبال آن برای تعیین تفاوت بین دو گروه از تست Post Hoc Tukey's استفاده شد. درتمام آنالیزها میزان $p<0.05$ به عنوان تفاوت معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

وزن رت‌ها در ابتدا و همچنین در پایان مطالعه اندازه‌گیری شد. میانگین وزن در گروه‌ها تغییرات معنی‌داری نداشت.

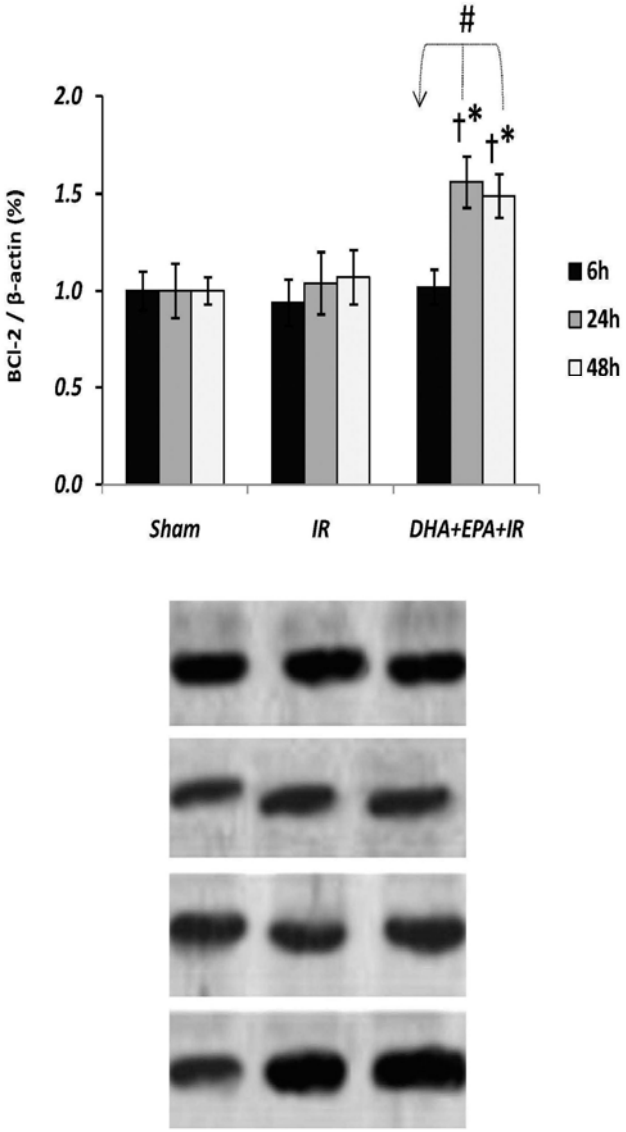
مالون‌دی‌آلدهید (MDA) به عنوان معیاری از پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کلیه مورد ارزیابی قرار گرفت. در گروه IR، MDA کلیوی در ۶ ، ۲۴ و ۴۸ ساعت رپرفیوژن افزایش یافت. در صورتی که مصرف امگا۳ در زمان‌های ذکر شده رپرفیوژن، سطوح MDA را در مقایسه با گروه های IR پایین تر نگاه داشت ($p<۰/۰۵$) (نمودار۱).



نمودار ۱. اثر درمان با اسیدهای چرب امگا-۳ (EPA-DHA) (۲۰۰ mg/kg) بر سطح مالون دی آلدهید (MDA) در بافت کلیه رت‌ها پس از ۶ ، ۲۴ و ۴۸ ساعت رپرفیوژن.
$p<0.05$ * و $p<0.01$ ** در مقایسه با گروه sham و $p<0.05$† در مقایسه با گروهIR و $p<0.05$ * در مقایسه با گروه امگا۳

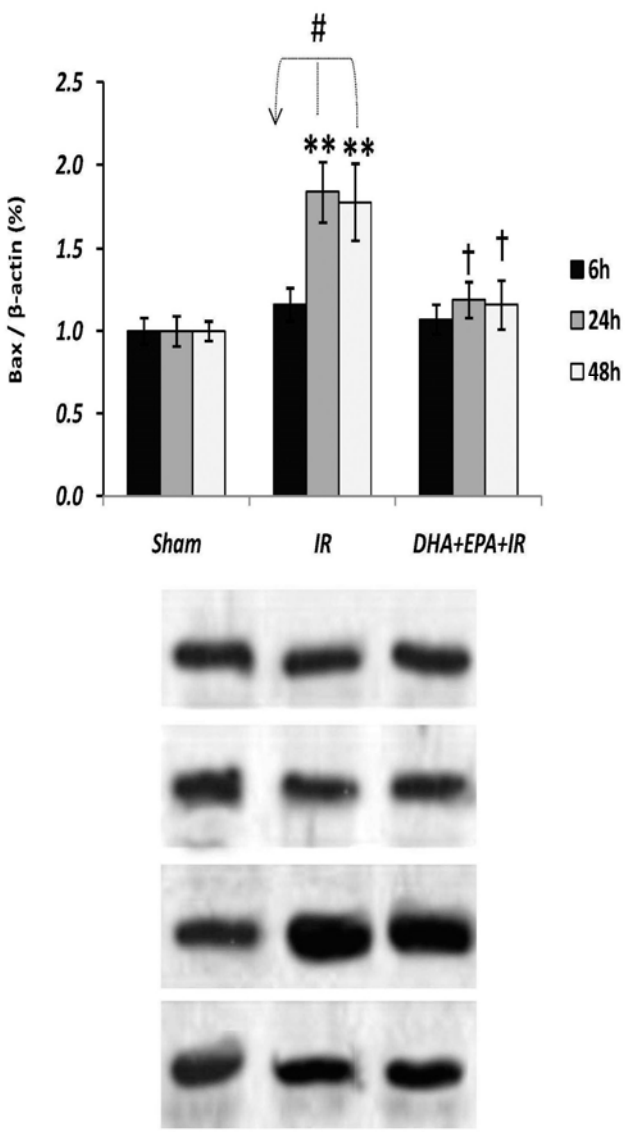
بیان پروتئین‌های پروآپوپتوتیک و یا آنتی‌آپوتوتیک:
نتایج نشان داد بیان پروتئین بتا اکتین بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت. میزان بیان پروتئین آنتی آپوپتوتیک Bcl-2 در گروه IR در زمان ۶ تا ۴۸ ساعت رپرفیوژن تغییر معنی‌داری نداشت، (نمودار ۲) ($P<۰/۰۵$) ولی در رت‌های گروه امگا۳ بیان این پروتئین پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت رپرفیوژن در مقایسه با گروه IR افزایش داشته و در ۶ ساعت رپرفیوژن تغییر معنی‌داری نداشت .در گروه IR بیان پروتئین Bax در ۲۴ و ۴۸ ساعت رپرفیوژن افزایش معنی‌داری داشت. ولی این میزان در ۶ ساعت رپرفیوژن تغییر معنی‌داری نداشت ($p<۰/۰۵$) در رت‌های گروه امگا۳ بیان پروتئین Bax در ۶ تا ۴۸ ساعت رپرفیوژن ($p<۰/۰۵$) تغییر معنی‌داری نسبت به گروه IR نداشت (نمودار۳).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]



نمودار ۲. اثر درمان با اسیدهای چرب امگا-۳ (EPA-DHA) (۲۰۰ mg/kg) بر میزان بیان پروتئین آنتی آپوپتوتیک Bcl_2 در بافت کلیه رت‌ها.

$p<0.05$ * در مقایسه با گروه کنترل $p<۰/۰۵$ #برای مقایسه میزان‌های Bcl_2در مدت زمان‌های مختلف رپرفیوژن در گروه امگا۳



نمودار ۳. اثر درمان با اسیدهای چرب امگا-۳ (EPA-DHA) (۲۰۰ mg/kg) بر میزان بیان پروتئین پروآپوپتوتیک Bax در بافت کلیه رت‌ها.

$p<0.05$ * در مقایسه با گروه کنترل $p<۰/۰۵$ # برای مقایسه میزان‌های Baxدر مدت زمان‌های مختلف رپرفیوژن در گروه امگا۳

بحث

برای اولین بار جهت تعیین نقش مصرف اسیدهای چرب امگا۳ روی آسیب ناشی از IR کلیوی مطالعه حاضر طراحی شد تا عواملی چون میزان اسیب بافتی، استرس اکسیداتیو و بیان پروتئین‌های Bax ،Bcl2 در مدت زمان ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت ایسکمی رپرفیوژن بررسی شود.نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دو هفته مصرف امگا۳ قبل از ایسکمی سبب کاهش استرس اکسیداتیو گردید.

تعداد قابل توجهی از تحقیقات اخیر بر اثر اسیدهای چرب امگا-۳ در کاهش آسیب اکسیداتیو و تغییرات آپوپتوتیک بعد از ایسکمی تأکید کرده‌اند. به نظر می‌رسد افزایش میزان MDA کلیه معرف پراکسیداسیون لیپید پس از ایسکمی، به علت افزایش استرس اکسیداتیو کلیه بر اثر IR باشد. این امر با مطالعه Yamanobe و همکاران همسو می‌باشد و نشان می‌دهدکه نارسایی حاد کلیوی پس از ۴۵ دقیقه ایسکمی کلیوی در رت فاقد SOD کافی افزایش می‌یابدو این به این معناست که ایسکمی می‌تواند باعث کاهش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی نظیرSOD شود (۱۲). استفاده از اسیدهای چرب امگا۳ در مطالعه ما اثر مثبتی را

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

در کاهش استرس اکسیداتیو اعمال کرد. رویدادی که به نظر مؤثر می‌رسد این است که یک واکنش جهت کاهش استرس اکسیداتیو در ساعات اولیه رپرفیوژن در رت‌های گروه امگا۳ اتفاق می‌افتد، در ضمن ایسکمی که منجر به هیپوکسی (کمبود اکسیژن در بافت) می‌شود، پروتئین‌های پرو آپوپتیک (Bax) از سیتوپلاسم به جدار میتوکندری تغییر مکان داده و سبب نفوذپذیری جدار خارجی میتوکندری می‌شود که خود منجر به آزاد شدن سیتوکروم‌c و شروع آپوپتوز می‌شود (۷، ۱۴-۱۳)بر خلاف عملکرد پروتئین Bax، پروتئین آنتی‌آپوپتوز Bcl_2 از پارگی جدار میتوکندری جلوگیری می‌کند(۱۵). نتایج مطالعه حاضر نشان داد اسیدهای چرب امگا۳ با افزایش بیان پروتئین Bcl_2 و جلوگیری از بیان بیش از حد Bax پس از رپرفیوژن همراه با کاهش MDA بوده که می‌توانند سبب کاهش آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو شوند. در نتیجه این مطلب مشخص که تنظیم بیان پروتئین Bcl_2 بواسطه امگا۳ می‌تواند نقش مهمتری را در محافظت از کلیه در رپرفیوژن ایفا کند.

آپوپتوز سلول‌های کلیه بخوبی در مدلهای تجربی ایسکمی حاد و آسیب ناشی از ایسکمی (۱۸-۱۶) در توبول‌های کلیه‌های پیوندی در انسان با مستندات به اثبات رسیده اند.کاهش استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی (کاهش MDA) ناشی از اسیدهای چرب امگا-۳ (DHA-EPA) باعث بهبود عملکرد کلیوی می‌شود (۲۰-۱۹).

در مطالعه حاضر در گروه‌های امگا۳ بیان پروتئین Bcl-2 افزایش معنی‌داری داشت ولی بیان Bax تغییر معنی‌داری نداشت، هم چنین نشان داده شد که درمان قبلی با امگا۳ برای دو هفته سبب افزایش تحمل بافت کلیه نسبت به آسیب IRمی شود و از آپوپتوز بعد از ایسکمی جلوگیری می‌نماید. شدت آپوپتوز سلول‌های کلیه، عملکرد پیوند اولیه را پیش بینی و از ایجاد بیان بیش از حد پروتئین‌های آنتی آپوپتوز و آپوپتوز کلیه جلوگیری می‌کند و عملکرد کلیوی را بهتر می‌نماید (۲۳-۲۱). مطالعه حاضر یک ارزیابی مقدماتی در سطح مولکولی برای تعیین اثرات مفید اسیدهای چرب امگا-۳ بر مسیرهای آپوپتوتیک و آنتی آپوپتوتیک دخیل در آسیب ناشی از ایسکمی رپرفیوژن کلیه می‌باشد. قطعاً با روشن شدن بیشتر این مسیرهای سیگنالی می‌توان به درمان‌های مولکولی و تغذیه ای مناسب برای کاهش شدت و درمان بیماری‌هایی مانند نارسایی حاد کلیه (ARF) کمک کرد.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر مدلی از بیماری نارسایی حاد کلیوی توسط ایسکمی رپرفیوژن در رت‌های ویستار ایجاد شد و نشان داده شد که درمان با اسیدهای چرب امگا-۳ قادر است از اثرات مخرب ایسکمی رپرفیوژن بر کلیه بکاهد و در این راستا مسیرهای مولکولی و سیگنال های سلولی بسیاری درگیرند که از جمله می‌توان بر نقش آنتی‌اکسیدانی اسیدهای چرب امگا-۳ اشاره کرد، چرا که درمان با اسیدهای چرب امگا-۳ توانست سطوح افزایش یافته MDA بر اثر ایسکمی را کاهش دهد و از طرفی بیان پروتئین آنتی‌آپوپتوتیک Bcl_2 در رت‌های درمان شده با اسیدهای چرب امگا-۳ را افزایش دهد.

قطعاً با روشن شدن بیشتر این مسیرهای سیگنالی می‌توان به درمان‌های مولکولی و تغذیه‌ای مناسب برای کاهش شدت و درمان بیماری‌های مانند نارسایی حاد کلیوی کمک کرد.

References

1. McLennan PL, Owen AJ, Slee EL, Theiss ML. Myocardial function, ischaemia and n-3 polyunsaturated fatty acids: a membrane basis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2007; Suppl 1:S15-8

2. Salahudeen AK. Cold ischemic injury of transplanted kidneys: new insights from experimental studies. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2004; 287(2), F181-7.

3. Chatauret N, Thuillier R, Hauet T. Preservation strategies to reduce ischemic injury in kidney transplantation: pharmacological and genetic approaches. Curr. Opin. Organ. Transplant. 2011; 16(2), 180-7.

4. Weih M, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, Einhäupl KM. Attenuated stroke

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? Stroke. 1999; 30(9):1851-4.

5. McLennan PL, Owen AJ, Slee EL, Theiss ML. Myocardial function, ischaemia and n-3 polyunsaturated fatty acids: a membrane basis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2007; Suppl 1:S15-8

6. Jafari Anarkooli I, Sankian M, Ahmadpour S, Varasteh AR, Haghir H. Evaluation of Bcl-2 family gene expression and Caspase-3 activity inhippocampus STZ-induced diabetic rats. Exp Diabetes Res.2008;638-467.

7. Martinou JC, Desagher S, and Antonsson B. Cytochrome *c* release from mitochondria: all or nothing. Nat. Cell. Biol. 2000; 2, E41–E43.

8. Habibey R, Ajami M, Hesami A, Pazoki-Toroudi H. The mechanism of preventive effect of captopril on renal ischemia reperfusion injury is independent of ATP dependent potassium channels. Iran. Biomed. J. 2008; 12(4), 241-5.

9. Havasi A, Borkan SC. Apoptosis and acute kidney injury. 2011; Kidney Int80(1), 29-40.

10. Maenpaa CJ, Shames BD, Van Why SK, Johnson CP, Nilakantan V. Oxidant-mediated apoptosis in proximal tubular epithelial cells following ATP depletion and recovery. Free. Radic. Biol. Med. 2008; 44(4), 518-26

11. Esterhuyse AJ, Toit, E D, Rooyen JV. Dietary red palm oil supplementation protects against the consequences of global ischemia in the isolated perfused rat heart. Asia Pac J Clin Nutr. 2005;14(4): 340-7 .

12. Yamanobe T, Okada F, Iuchi Y, Onuma K, Tomita Y, Fujii J. .Deterioration of ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in SOD1-deficient mice. Free. Radic.Res 2007;41(2), 200-7.

13. McClintock DS, Santore MT, Lee VY, Brunelle J, Budinger GR, Zong WX, Thompson CB, Hay N, Chandel NS. Bcl-2 family members and functional electron transport chain regulate oxygen deprivation-induced cell death. Mol. Cell. Biol. 2002; 22(1), 94-104.

14. Yu JH, Kang SG, Jung UY, Jun CH, Kim H. Effects of omega-3 fatty acids on apoptosis of human gastric epithelial cells exposed to silica-immobilized glucose oxidase. Ann. NY. Acad. Sci. 2009; 1171, 359-64.

15. Burns AT, Davies DR, McLaren AJ, Cerundolo L, Morris PJ, Fuggle SV. Apoptosis in ischemia /reperfusion injury of human renal allografts. Transplantation. 1998; 66(7),872-6.

16. Bonegio R, Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2002; 11(3),301-8

17. Lieberthal W, Fuhro R, Andry CC, Rennke H, Abernathy VE, Koh JS, Valeri R, Levine JS. Rapamycin impairs recovery from acute renal failure: role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2001; 281(4), F693-706.

18. Toronyi E, Lord R, Bowen ID, Perner F, Szende B. Renal tubular cell necrosis and apoptosis in transplanted kidneys. Cell. Biol. Int. 2001; 25(3), 267-70.

19. Singbartl, K.Green, S. A.Ley, K. Blocking P-selectin protects from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure. 2000; FASEB J.14(1):48-54.

20. Kelly KJ, Plotkin Z, Dagher PC. Guanosine supplementation reduces apoptosis and protects renal function in the setting of ischemic injury. J. Clin. Invest. 2001; 108(9), 1291-8.

21. Yamamoto K, Tomita N, Yoshimura S, Nakagami H, Taniyama Y, Yamasaki K, Ogihara T, Morishita R. Hypoxia-induced renal epithelial cell death through caspase-dependent pathway: role of Bcl-2, Bcl-xL and Bax in tubular injury. Int. J. Mol. Med. 2004; 14(4), 633-40.

22. Wang T, Liu CZ, Yu JC, Jiang W, Han JX. Acupuncture protected cerebral multi-infarction rats from memory impairment by regulating the expression of apoptosis related genes Bcl-2 and Bax in hippocampus. Physiol Behav. 2009; 96(1): 155-161.

23. Oberbauer R, Rohrmoser M, Regele H, Mühlbacher F, Mayer G. Apoptosis of tubular epithelial cells in donor kidney biopsies predicts early renal allograft function. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10(9), 2006-13.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

The effect of omega 3 fatty acids on apoptotic and antiapoptotic pathways by ischemia-reperfusion injury in rat kidneys

*Namazi N[1], Pazoki-Toroudi H[2], Davoodi H[*3], Ajami M[*4]*

1. *M.Sc in Nutrition Sciences, International Branch, Shahid Behesti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
2. *Assistant prof, physiology Research Centre, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.*
3. **Corresponding author: Assistant Prof. Dept. of Clinical Nutrition and Dietetic, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: hdavoodi2002@yahoo.com*
4. **Corresponding author: Assistant Prof, Dept. of Food and Nutrition Policy and Planning Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Nutritionist80@gmail.com*

Abstract

Background and Objective: The effect of pretreatment with omega 3 fatty acids on oxidative stress and apoptosis induced by ischemia-reperfusion were evaluated.

Materials and Methods: Right nephrectomy was completed on 81 male Wistar rats (255-300g). The rats received omega 3 fatty acids (DHA+EPA 200 mg/kg/day) or distilled-water orally for 14 days before ischemia reperfusion(6,24,48 hour reperfusion) (IR) or sham operation. Tissue levels of malondialdehyde (MDA), Bax and Bcl-2 proteins expression, were determined.

Results: Tissue MDA content and Bax expression increased ($p<0.05$) in IR group.for 6 to 48 hours after ischemia Omega 3 fatty acids decreased tissue MDA levels ($p<0.05$ vs. IR) increased Bcl-2 After 24 and 48 hours of reperfusion in IR groups the expression of pro-apoptotic protein Bax significantly increased ($p<0.05$ vs. sham;). In IR group expression of Bax after 24 and 48 hours of reperfusion was significantly more than the expression of this protein after 6 hours of reperfusion ($p<0.05$). Conversely, in omega 3(200 mg/kg/day)+IR treated rats expression of Bcl-2 protein after 24 and 48 hours was significantly more than the value of 6 hours of reperfusion ($p<0.05$).

Conclusion: In conclusion, the results suggested that pre-ischemic exposure to omega 3 fatty cids by inhibition of IR induced oxidative stress and apoptotic cell death could improve the outcome of early graft function.

Keywords: Omega 3 fatty acids(DHA+EPA), Ischemia reperfusion, MDA, Proapoptotic protein Bax, Antiapoptotic protein Bcl_2

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]