IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۵، دوره ۱۰، پیاپی ۲۰، صفحه ۱۳۲-۱۲۲

مقاله پژوهشی

بررسی اثر اکسی‌توسین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو، سایتوکاین‌های التهابی و سطح پروستاگلاندین E2 در بافت کلیه موش‌های صحرایی نر مبتلا به آسیب حاد کلیوی ناشی از ایسکمی/خون‌رسانی مجدد

زهرا جلالی[۱]، مهری کدخدایی[۱]، بهجت سیفی[۱]، قربانگل اصحابی[۱]، لیلا حفذه[۱]، نسیم امینایی[۲]، مینا رنجبران[۱*]

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. گروه پرستاری داخلی و جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

دریافت: ۳۱ خرداد ۱۴۰۵ پذیرش: ۱۴ مهر ۱۴۰۵

چکیده

زمینه و هدف: ایسکمی/خون‌رسانی مجدد از علل مهم نارسایی حاد کلیوی است که با افزایش گونه‌های فعال اکسیژن، پراکسیداسیون لیپیدی و پاسخ‌های التهابی همراه می‌شود. اکسی‌توسین، نانوپپتیدی با منشأ هیپوتالاموسی، علاوه بر نقش‌های فیزیولوژیک خود دارای اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی است. یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر حفاظتی اکسی‌توسین افزایش تولید پروستاگلاندین E2 است که می‌تواند با کاهش استرس اکسیداتیو و مهار التهاب از کلیه محافظت کند. هدف این مطالعه بررسی اثر اکسی‌توسین بر عملکرد کلیه، استرس اکسیداتیو، سایتوکاین‌های التهابی و سطح پروستاگلاندین E2 در مدل حیوانی ایسکمی/خون‌رسانی مجدد بود.

روش‌ها: هجده موش صحرایی نر ویستار (۳۰۰–۲۵۰ گرم) به‌طور تصادفی در سه گروه تقسیم شدند: ۱- شم: جراحی بدون انسداد پدیکل کلیوی، ۲- ایسکمی/خون‌رسانی مجدد: ایسکمی دوطرفه شریان‌های کلیوی به مدت ۴۵ دقیقه و خون‌رسانی مجدد ۴۸ ساعته و ۳. ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین: مشابه گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد همراه با تزریق داخل صفاقی اکسی‌توسین با دوز ۰/۴ میکروگرم بر کیلوگرم بلافاصله پس از ایسکمی. پس از ۴۸ ساعت، شاخص‌های عملکرد کلیه (نیتروژن اوره خون و کراتینین سرم)، شاخص‌های اکسیداتیو (مالون‌دی‌آلدهید و سوپراکسید دیسموتاز)، سایتوکاین‌های التهابی (فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۶)، سطح پروستاگلاندین E2 و تغییرات هیستولوژیک کلیه ارزیابی شدند.

یافته‌ها: ایسکمی/خون‌رسانی مجدد موجب افزایش معنی‌دار مالون‌دی‌آلدهید، فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۶، پروستاگلاندین E2 و کاهش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز نسبت به گروه شم شد. تجویز اکسی‌توسین باعث افزایش بیشتر پروستاگلاندین E2 و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاهش معنی‌دار مالون‌دی‌آلدهید و سایتوکاین‌های التهابی در مقایسه با گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد گردید.

نتیجه‌گیری: اکسی‌توسین در آسیب حاد کلیوی ناشی از ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد استرس اکسیداتیو و التهاب را کاهش می‌دهد. این اثرات احتمالاً علاوه بر مهار مستقیم گونه‌های فعال اکسیژن، از طریق افزایش پروستاگلاندین E2 و فعال‌سازی گیرنده‌های آن در تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی، کاهش التهاب و بهبود همودینامیک کلیوی اعمال می‌شود.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، اکسی‌توسین، التهاب، ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد، پروستاگلاندین E2، نارسایی حاد کلیوی

مقدمه

ایسکمی/خون‌رسانی مجدد کلیه یکی از عوامل اصلی بروز نارسایی حاد کلیوی است که در شرایط بالینی مختلفی نظیر اعمال جراحی، شوک همودینامیک و پیوند کلیه رخ می‌دهد. در مرحله خون‌رسانی مجدد، با بازگشت ناگهانی جریان خون پس از هیپوکسی بافتی، تولید گسترده گونه‌های فعال اکسیژن[۱] آغاز می‌شود. این گونه‌های فعال با اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها

[۱] Reactive Oxygen Species:

* نویسنده مسئول مکاتبات: E-mail: m-ranjbaran@sina.tums.ac.ir ORCID ID: (0000-0003-4791-8911)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

و DNA موجب اختلال عملکرد سلولی و درنهایت مرگ سلول‌ها می‌گردند. از پیامدهای مهم این فرآیند می‌توان به افزایش سطح شاخص‌هایی مانند مالون‌دی‌آلدهید[2] به‌عنوان نشانگر پراکسیداسیون لیپید و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در بافت کلیه اشاره کرد.

به‌طور هم‌زمان، مسیرهای التهابی نیز فعال‌شده و سایتوکاین‌های التهابی نظیر فاکتور نکروز توموری آلفا[3] و اینترلوکین-۶[4] افزایش می‌یابند. این دو فرآیند، یعنی استرس اکسیداتیو و التهاب، با ایجاد یک چرخه معیوب، شدت آسیب بافت کلیه را تقویت می‌کنند [۲، ۱]. در پاسخ به این شرایط، سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی اندوژن مانند سوپراکسید دیسموتاز[5] فعال می‌شوند؛ بااین‌حال، توان پاسخ‌دهی این سیستم‌ها معمولاً برای خنثی‌سازی کامل آسیب‌های ناشی از ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد کافی نیست. ناکافی‌بودن پاسخ‌های محافظتی درون‌زاد موجب شده است که پژوهشگران به‌دنبال مداخلات درمانی باشند که بتوانند به‌طور هم‌زمان اجزای مختلف چرخه آسیب ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد را هدف قرار دهند؛ به‌نحوی‌که هم استرس اکسیداتیو تعدیل شود، هم التهاب کاهش یابد و در نهایت عملکرد کلیه بهبود پیدا کند.

پروستاگلاندین E2[6] یکی از مشتقات اسید آراشیدونیک است که توسط آنزیم‌های سیکلواکسیژناز-۲[7] و پروستاگلاندین E2 سنتتاز تولید می‌شود و از طریق اتصال به گیرنده‌های خانواده EP[8] شامل EP1 تا EP4 بر پاسخ‌های التهابی، ایمنی سلولی و عملکرد عروقی اثر می‌گذارد [۳]. این مدیاتور لیپیدی نقش‌های متعددی در پاسخ به آسیب‌های بافتی ایفا می‌کند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که پروستاگلاندین E2 می‌تواند در مواجهه با آسیب‌های ایسکمی/خون‌رسانی مجدد اثرات تنظیمی و محافظتی داشته باشد؛ به‌عنوان مثال، فعال‌سازی گیرنده EP4 توسط پروستاگلاندین E2 منجر به کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی، افزایش ترمیم بافت و بهبود میکروسیرکولاسیون در مدل‌های ایسکمی/خون‌رسانی مجدد می‌شود [۵، ۴]. درحا حاضر، داروهایی مانند لوزارتان و انالاپریل (داروهای ضدفشار خون)، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی[9] و آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر N- استیل سیستئین برای کاهش آسیب‌های ناشی از ایسکمی/ خون‌رسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۷، ۶]. با این حال، این داروها ممکن است با عوارض جانبی از جمله سمیت کلیوی و اثرات نامطلوب عروقی همراه باشند؛ ازاین‌رو، توجه به مسیرهای محافظتی اندوژن به‌عنوان رویکردی ایمن‌تر و هدفمندتر اهمیت ویژه‌ای یافته است.

اکسی‌توسین، اگرچه به‌طور کلاسیک به‌عنوان هورمونی مرتبط با زایمان و رفتارهای اجتماعی شناخته می‌شود، اما شواهد حاصل از پژوهش‌های تجربی نشان داده‌اند که این پپتید دارای خواص ضدالتهابی و ضداسترس اکسیداتیو است. شواهد اولیه حاکی از آن است که اکسی‌توسین می‌تواند پاسخ‌های مولکولی دخیل در جبران آسیب را در شرایط ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد فعال کند؛ بااین‌حال، هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست که آیا این اثرات به‌صورت مستقیم بر تولید گونه‌های فعال اکسیژن و سایتوکاین‌های التهابی اعمال می‌شود یا از طریق مسیرهای واسطه‌ای و تنظیمی صورت می‌گیرد [۸، ۱].

یکی از مسیرهای مولکولی پیشنهادی برای تبیین اثرات محافظتی اکسی‌توسین، تنظیم مدیاتورهای لیپیدی ضدالتهابی مانند پروستاگلاندین E2 است. شواهد موجود نشان می‌دهند که اکسی‌توسین ازطریق فعال‌سازی آنزیم‌های سیکلواکسیژناز-۲ و افزایش کلسیم داخل‌سلولی، موجب آزادسازی ضربانی پروستاگلاندین E2 شده و اثرات ترمیمی خود را وابسته به این مسیر اعمال می‌کند. این یافته‌ها بیانگر وجود یک ارتباط مستقیم و عملکردی میان اکسی‌توسین و مسیر پروستاگلاندین E2 است [۹].

بااین‌حال، نقش دقیق پروستاگلاندین E2 در آسیب ایسکمی/خون‌رسانی مجدد کلیوی و این‌که آیا اکسی‌توسین می‌تواند از طریق این مسیر، آسیب‌های ناشی از ایسکمی را در بافت کلیه تعدیل کند، تاکنون به‌طور مستقیم مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به نقش اساسی استرس اکسیداتیو و التهاب در آسیب‌های ایسکمی/خون‌رسانی مجدد کلیوی و شواهد اولیه مبنی بر اثرات محافظتی اکسی‌توسین، سؤال کلیدی پژوهش حاضر این است که آیا اکسی‌توسین می‌تواند ازطریق مسیر واسطه‌ای پروستاگلاندین E2 به‌طور مؤثر این

[2] Malondialdehyde
[3] Tumor necrosis factor-alpha
[4] Interleukin-6
[5] Superoxide dismutase
[6] Prostaglandin E2
[7] Cyclooxygenase-2
[8] Eicosanoid prostaglandin E2
[9] Non-steroidal anti-inflammatory drugs

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

آسیب‌های مولکولی و بافتی را کاهش دهد؟

پاسخ به این سؤال می‌تواند به شناسایی یک مکانیسم مولکولی جدید در تعدیل نارسایی حاد ناشی از ایسکمی/خون‌رسانی مجدد منجر شود و زمینه را برای توسعه رویکردهای درمانی هدفمندتر فراهم آورد. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تجویز اکسی‌توسین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو، سایتوکاین‌های التهابی و سطح پروستاگلاندین E2 در بافت کلیه موش‌های صحرایی نر در مدل ایسکمی/خون‌رسانی مجدد حاد کلیوی طراحی شد تا نقش محافظتی احتمالی مسیر پروستاگلاندین E2 در شرایط آسیب ایسکمی/خون‌رسانی مجدد تبیین شود.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

در مطالعه حاضر، ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۳۰۰–۲۵۰ گرم (میانگین ± انحراف معیار: ۱۱/۶ ± ۲۷۴/۷ گرم) از دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شدند. حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی ازنظر چرخه نوری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دما نگهداری شده و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد داشتند. تمامی مراحل آزمایش پس از تأیید کمیته اخلاق مؤسسه (کد اخلاق: ۰۵۶. IR.TUMS.AEC.۱۴۰۴) مطابق با دستورالعمل ARRIVE و مقررات بین‌المللی مربوط به مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. حیوانات پس از بیهوشی با تزریق داخل‌صفاقی کتامین (۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، از نظر عمق بیهوشی با بررسی رفلکس پس‌کشیدن اندام[10] ارزیابی شدند و پس از اطمینان از عدم وجود این رفلکس، جراحی آغاز شد. این رفلکس در طول جراحی نیز به‌طور دوره‌ای بررسی شد. به‌منظور پیشگیری از هیپوترمی ناشی از بیهوشی، حیوانات در طول جراحی بر روی پد گرم‌کننده قرار داده شدند.

طراحی آزمایش

حیوانات به‌صورت تصادفی به سه گروه (هر گروه ۶ سر) تقسیم شدند.

گروه شم

حیوانات این گروه پس از بیهوشی با تزریق داخل‌صفاقی کتامین (۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تحت عمل جراحی قرار گرفتند، اما کلمپ شریان‌های کلیوی راست و چپ انجام نشد. پس از گذشت ۴۵ دقیقه، پوست و بافت‌های نرم محل جراحی با نخ بخیه ۰–۳ بسته شد و حیوانات به مدت ۴۸ ساعت در قفس‌های جداگانه با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد

حیوانات این گروه مشابه گروه شم بیهوش شدند. سپس، به‌منظور القای آسیب ایسکمی/خون‌رسانی مجدد، شریان‌های کلیوی راست و چپ به‌صورت دوطرفه کلمپ شدند. پس از گذشت ۴۵ دقیقه، کلمپ‌ها برداشته شده و جراحی خاتمه یافت. در ادامه، پوست و بافت‌های نرم محل جراحی با نخ بخیه ۳–۰ بسته شد و پس از آن حیوانات به مدت ۴۸ ساعت در قفس‌های جداگانه با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند [۱۱، ۱۰].

گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین

حیوانات این گروه نیز مشابه سایر گروه‌ها بیهوش شدند و آسیب ایسکمی/خون‌رسانی مجدد به همان روش گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد القا گردید. سپس، بلافاصله پس از پایان دوره ۴۵ دقیقه‌ای ایسکمی، کلمپ ها برداشته شده و با شروع خون‌رسانی مجدد یک دوز منفرد اکسی‌توسین به‌صورت تزریق داخل‌صفاقی با دوز ۰/۴ میکروگرم بر کیلوگرم تجویز شد [۱۳، ۱۲، ۸]. در پایان، پوست و بافت‌های نرم محل جراحی با نخ بخیه ۳–۰ بسته شد و پس از آن حیوانات به مدت ۴۸ ساعت در شرایط استاندارد با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

نمونه‌گیری

پس از گذشت ۴۸ ساعت از آغاز خون‌رسانی مجدد، حیوانات با تزریق داخل‌صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. نمونه خون از ورید اجوف تحتانی به‌منظور اندازه‌گیری شاخص‌های عملکرد کلیوی شامل نیتروژن اوره خون[11] و

[10] Pedal withdrawal reflex

[11] Blood urea nitrogen

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

کراتینین سرم جمع‌آوری شد. بافت کلیه چپ خارج شده و به دو بخش فوقانی و تحتانی تقسیم شد. نیمه فوقانی کلیه چپ برای اندازه‌گیری سطح مالون‌دی‌آلدهید و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و نیمه تحتانی آن برای سنجش سطح پروستاگلاندین E2 در میکروتیوب‌های جداگانه قرار گرفت. همچنین، نیمه فوقانی کلیه راست برای اندازه‌گیری سطوح سایتوکاین‌های التهابی شامل فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۶ اختصاص یافت و نیمه تحتانی کلیه راست برای بررسی‌های بافت‌شناسی در محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد. این نحوه تقسیم و اختصاص بافت به آزمون‌های مختلف به‌صورت یکسان در تمامی حیوانات و گروه‌های مطالعه انجام شد. نمونه‌های مورد استفاده برای آزمون‌های بیوشیمیایی بلافاصله پس از برداشت در نیتروژن مایع منجمد شده و تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای ۷۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند.

اندازه‌گیری شاخص‌های عملکردی کلیوی (نیتروژن اوره خون و کراتینین سرم)

سطوح سرمی نیتروژن اوره خون و کراتینین با استفاده از روش اسپکتروفتومتری و به‌وسیله اتوآنالایزر (Hitachi 704) اندازه‌گیری شد. جذب نوری[12] نیتروژن اوره خون و کراتینین به‌ترتیب در طول موج‌های ۵۲۰ و ۵۰۵ نانومتر ثبت گردید.

اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدهید

مالون‌دی‌آلدهید به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپید در بافت کلیه اندازه‌گیری شد. این سنجش با استفاده از روش اسپکتروفتومتری انجام گرفت، به‌طوری‌که مالون‌دی‌آلدهید در شرایط اسیدی و دمای بالا با اسید تیوباربیتوریک واکنش داده و یک ترکیب کروموژن پایدار ایجاد می‌کند. شدت رنگ صورتی حاصل با اندازه‌گیری میزان جذب نوری در طول موج ۵۳۲ نانومتر تعیین شد و مقدار مالون‌دی‌آلدهید بر حسب گرم بافت محاسبه شد.

اندازه‌گیری فعالیت سوپراکسید دیسموتاز

فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در بافت کلیه با استفاده از کیت رنگ‌سنجی تجاری (شرکت نوند سلامت، ایران) و مطابق دستورالعمل شرکت سازنده تعیین شد. به‌طور خلاصه، ۵۰ میلی‌گرم از بافت کلیه در ۵۰۰ میکرولیتر بافر لیزکننده هموژن شده و به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سلسیوس با سرعت ۱۲۰۰۰ فورس جی سانتریفیوژ شد. سوپرناتانت حاصل برای انجام آزمون استفاده گردید. این روش بر اساس مهار تشکیل محصول رنگی القاشده توسط رادیکال سوپراکسید استوار بوده و میزان جذب نوری محلول نهایی در طول موج ۴۰۵ نانومتر با استفاده از میکروپلیت‌ریدر اندازه‌گیری شد. فعالیت سوپراکسید دیسموتاز به‌صورت واحد بر گرم بافت گزارش شد.

اندازه‌گیری سایتوکاین‌های التهابی (فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۶)

بافت کلیه در بافر لیزکننده هموژن شده و پس از سانتریفیوژ، سوپرناتانت‌ها برای آنالیز جمع‌آوری شدند. سطوح فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۶ با استفاده از کیت‌های تجاری الایزای ساندویچی مخصوص رت (شرکت Cusabio، چین؛ شماره کاتالوگ CSB-E11987r برای فاکتور نکروز توموری آلفا و CSB-E04640r برای اینترلوکین-۶) و مطابق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. استانداردها و نمونه‌ها به چاهک‌های پوشش‌داده‌شده اضافه شدند و سپس آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با هورس رادیش پراکسیداز[13] و محلول سوبسترای تترامتیل بنزیدین افزوده شد. پس از افزودن محلول توقف، میزان جذب نوری محلول نهایی با میکروپلیت‌ریدر اندازه‌گیری شد.میزان جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر با تصحیح در ۵۷۰ نانومتر با میکروپلیت‌ریدر (BioTek Instruments, ELX800, USA) خوانده شد. غلظت سایتوکاین‌ها بر اساس منحنی استاندارد محاسبه گردید و کلیه نمونه‌ها به‌صورت دو بار تکرار تحلیل شدند.

اندازه‌گیری پروستاگلاندین E2

سطح پروستاگلاندین E2 در بافت کلیه با استفاده از روش الایزا[14] و طبق پروتکل کیت تجاری (Rat PGE2 ELISA Kit, ZellBio GmbH, Ulm, Germany) تعیین شد. نمونه‌ها به چاهک‌های میکروپلیت پوشش‌داده‌شده با آنتی‌بادی اختصاصی اضافه شدند. پس از انکوباسیون و شستشو، آنتی‌بادی

[12] Optical density

[13] Horseradish peroxidase

[14] Enzyme-linked immunosorbent assay

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

ثانویه کونژوگه با هورس رادیش پراکسیداز افزوده شد. سپس، پس از شستشو و اضافه کردن سوبسترا و کروموژن، واکنش با افزودن محلول توقف[15]، متوقف شد. میزان جذب نوری محلول نهایی با دستگاه میکروپلیت ریدر[16] اندازه‌گیری شد و غلظت پروستاگلاندین E2 بر اساس منحنی استاندارد محاسبه گردید.

بررسی بافت‌شناسی کلیه

نمونه‌های بافت کلیه پس از فیکس شدن در فرمالین ۱۰ درصد برای انجام مطالعات بافت‌شناسی آماده شدند. ابتدا نمونه‌ها سه بار با بافر فسفات شسته شدند و سپس به‌مدت ۳۰ دقیقه در سری‌های متوالی اتانول با درجات خلوص مختلف (۲۵ تا ۱۰۰ درصد) آبگیری شدند. مقاطع بافتی به ضخامت ۴ میکرومتر تهیه و با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین–ائوزین طبق پروتکل کیت رنگ‌آمیزی، آماده بررسی شدند. مقاطع بافتی توسط میکروسکوپ نوری مشاهده شده و هر مقطع در حداقل ۱۰ حوزه تصادفی که با یکدیگر همپوشانی نداشتند، با بزرگنمایی ۴۰۰ برابر مورد ارزیابی قرار گرفت.

آنالیز آماری

تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۱۰ انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای میانگین استاندارد گزارش شدند. برای مقایسه بین گروه‌های مختلف در اندازه‌گیری‌های عمومی، از آزمون یک‌طرفه ANOVA و تست توکی (Tukey's post-hoc test) استفاده شد. مقادیر $p < ۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی تأثیر تجویزاکسی‌توسین بر سطح شاخص‌های عملکردی کلیوی (نیتروژن اوره خون و کراتینین سرم)

در ارزیابی عملکرد کلیوی، سطح نیتروژن اوره خون ($p < ۰/۰۰۱$) و کراتینین سرم ($p < ۰/۰۱$) در گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد نسبت به گروه شم افزایش نشان داد (شکل ۱). با تجویز اکسی‌توسین در گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین، نیتروژن اوره خون ($p < ۰/۰۱$) و کراتینین سرم ($p < ۰/۰۵$) نسبت به گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد کاهش نشان داد (شکل ۱).

بررسی تأثیر تجویز اکسی‌توسین بر سطح شاخص‌های اکسیداتیو بافت کلیه (مالون‌دی‌آلدهید و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز)

سطح مالون‌دی‌آلدهید در گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد نسبت به گروه شم افزایش یافت ($p < ۰/۰۰۱$) در حالیکه فعالیت سوپراکسید دیسموتاز در این گروه نسبت به گروه شم کاهش یافت ($p < ۰/۰۰۱$) (شکل ۲). تجویز اکسی‌توسین در گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین، باعث کاهش سطح مالون‌دی‌آلدهید ($p < ۰/۰۵$) و افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز ($p < ۰/۰۵$) نسبت به گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد شد (شکل ۲).

بررسی تأثیر تجویز اکسی‌توسین بر سطح سایتوکاین‌های التهابی بافت کلیه (فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۶)

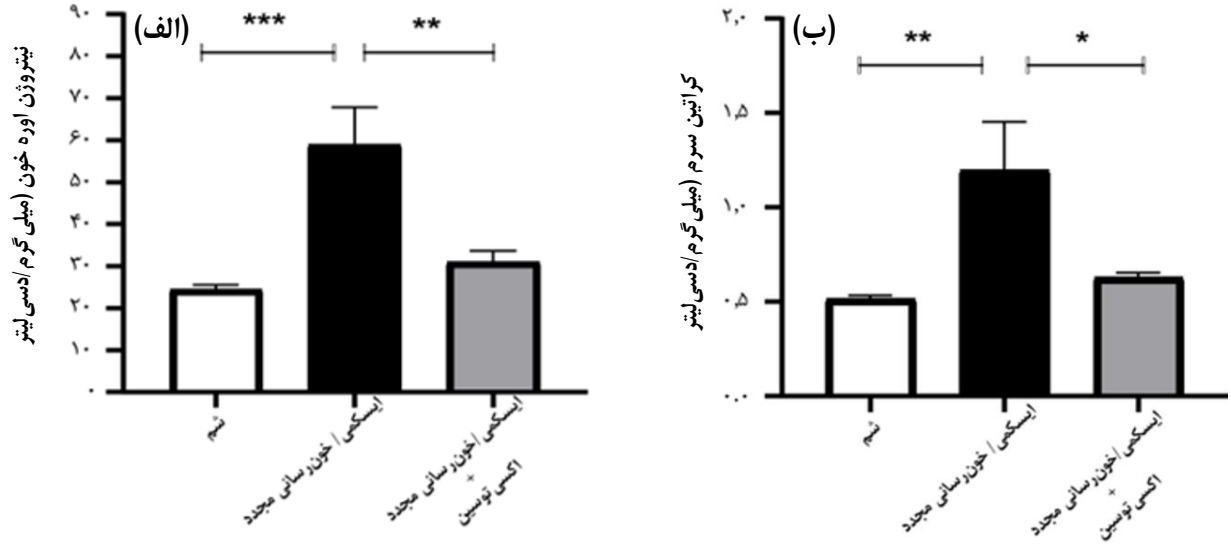
در نمودارهای مربوط به سایتوکین‌های التهابی، سطح فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۶ در گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد نسبت به گروه شم افزایش یافت ($p < ۰/۰۰۱$ و $p < ۰/۰۱$) (شکل ۳). تجویز اکسی‌توسین در گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین، باعث کاهش این شاخص‌ها نسبت به گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد شد ($p < ۰/۰۱$ و $p < ۰/۰۵$) (شکل ۳).

بررسی تأثیر تجویز اکسی‌توسین بر سطح پروستاگلاندین E2 در بافت کلیه

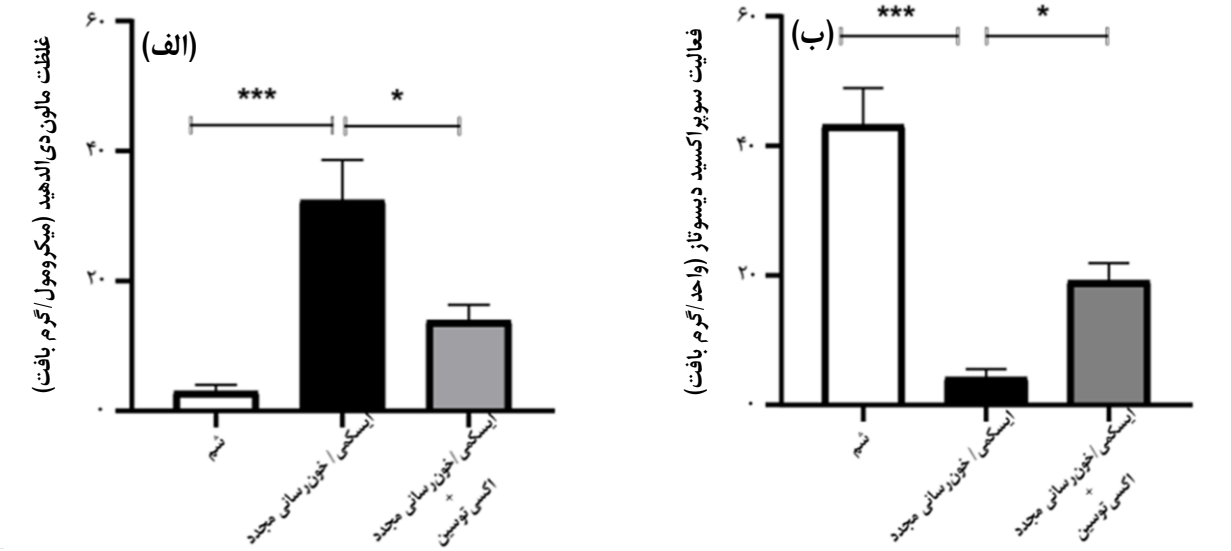
سطح پروستاگلاندین E2 در گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد نسبت به گروه شم افزایش نشان داد ($p < ۰/۰۱$). پس از تجویز اکسی‌توسین در گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین، افزایش بیشتری در سطح پروستاگلاندین E2 بافت کلیه در مقایسه با گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد دیده شد ($p < ۰/۰۱$) (شکل ۴).

[15] Stop solution
[16] ELISA reader

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

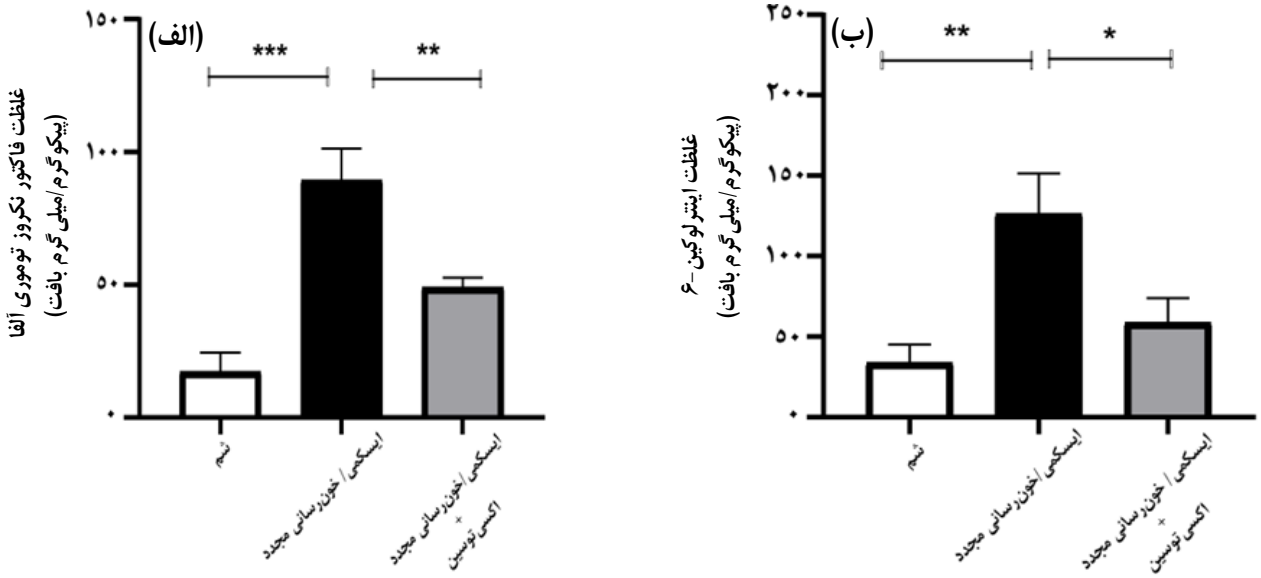


شکل ۱- تاثیر تجویز اکسی‌توسین بر سطح سرمی شاخص‌های عملکردی کلیه (داده‌ها به صورت میانگین ± خطای میانگین استاندارد ارائه شده‌اند). الف: نمودار مربوط به اندازه‌گیری شاخص نیتروژن اوره خون در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد ۶ سر موش صحرایی نر در هر گروه)؛ ب: نمودار مربوط به اندازه‌گیری شاخص کراتینین در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد ۶ سر موش صحرایی نر در هر گروه)؛ *: $p < ۰/۰۵$، **: $p < ۰/۰۱$، ***: $p < ۰/۰۰۱$



شکل ۲- تاثیر تجویز اکسی‌توسین بر سطح شاخص‌های اکسیداتیو در بافت کلیه (داده‌ها به صورت میانگین ± خطای میانگین استاندارد ارائه شده‌اند). الف: نمودار مربوط به اندازه‌گیری سطح مالون‌دی‌آلدهید در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد ۶ سر موش صحرایی نر در هر گروه)؛ ب: نمودار مربوط به اندازه‌گیری فعالیت سوپراکسید دیسموتاز در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد ۶ سر موش صحرایی نر در هر گروه)؛ *: $p < ۰/۰۵$، ***: $p < ۰/۰۰۱$

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



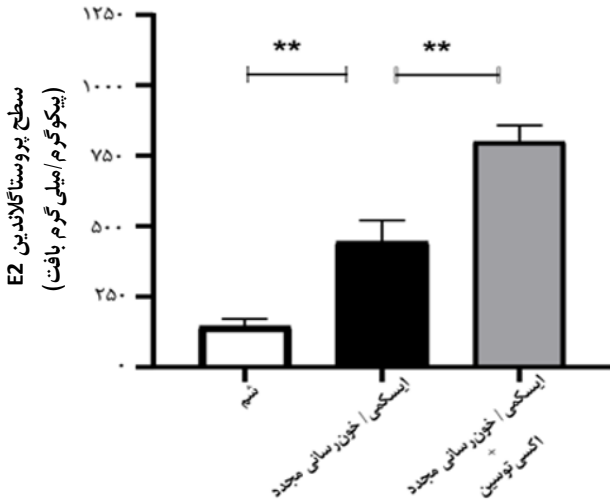
شکل ۳- تاثیر تجویز اکسی‌توسین بر سطح سایتوکاین‌های التهابی در بافت کلیه (داده‌ها به صورت میانگین ± خطای میانگین استاندارد ارائه شده‌اند). الف: نمودار مربوط به اندازه‌گیری سطح فاکتور نکروز توموری آلفا در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد ۶ سر موش صحرایی نر در هر گروه)؛ ب: نمودار مربوط به اندازه‌گیری سطح اینترلوکین-۶ در گروه‌های مورد مطالعه (تعداد ۶ سر موش صحرایی نر در هر گروه)؛ *: $p < ۰/۰۵$، **: $p < ۰/۰۱$، ***: $p < ۰/۰۰۱$.

بررسی تأثیر تجویزاکسی‌توسین بر تغییرات بافت‌شناسی کلیه

در گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد، آسیب بافتی قابل‌توجه شامل کاهش حجم گلومرولی، نکروز سلول‌های اپیتلیال توبولی، اتساع لومن توبول‌ها و کاهش ضخامت سلول‌های پارانشیم کلیه مشاهده شد (شکل ۵ب). در گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین، تجویز اکسی‌توسین منجر به بهبود قابل‌توجه این شاخص‌ها شد، به‌طوری که گلومرول‌ها نمای طبیعی‌تری داشتند همچنین نکروز توبولی کاهش یافته، اتساع لومن محدود و ضخامت سلولی نسبتاً حفظ شده بود (شکل ۵پ).

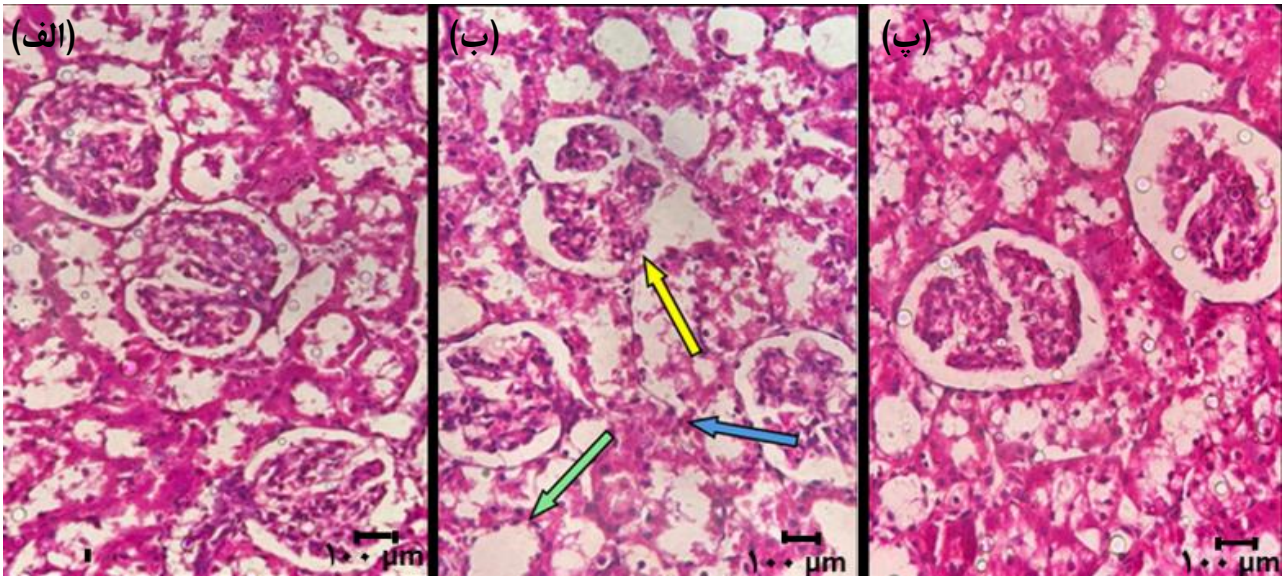
بحث

آسیب ایسکمی/خون‌رسانی مجدد حاد کلیوی با بروز یک پاسخ قوی اکسیداتیو و التهابی مشخص می‌شود. در این وضعیت، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۶، همراه با کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز مشاهده می‌شود. این تغییرات بیوشیمیایی بازتاب‌دهنده تخریب غشای سلولی و کاهش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بافت کلیه است که درنهایت منجر به تغییرات مورفولوژیک توبولی شامل نکروز و اتساع و اختلال عملکرد کلیه می‌گردد. این پاتوفیزیولوژی اکسیداتیو-التهابی در مدل‌های حیوانی ایسکمی/خون‌رسانی مجدد به‌طور مکرر گزارش شده است [۱۴، ۲]. در مطالعه حاضر، تجویز اکسی‌توسین در گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسی، موجب کاهش



شکل ۴- تاثیر تجویز اکسی‌توسین بر میزان پروستاگلاندین E2 در بافت کلیه در گروه های مورد مطالعه (تعداد ۶ سر موش صحرایی نر در هر گروه). داده‌ها به عنوان میانگین ± خطای میانگین استاندارد ارائه شده‌اند (**: $p < ۰/۰۱$).

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



شکل ۵- مقاطع بافتی کلیه پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین در گروه‌های مختلف (تعداد ۳ سر موش صحرایی نر در هر گروه). الف: گروه شم؛ ب: گروه ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد؛ پ: ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین؛ فلش آبی: نکروز توبولی. فلش زرد: کاهش حجم گلومرولی. فلش سبز: اتساع توبولی. Scale bar نشان‌دهنده ۱۰۰ میکرومتر است. بزرگنمایی ۴۰۰ برابر می‌باشد.

معنی‌دار سطوح مالون‌دی‌آلدهید، فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۶ و افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز شد که نشان‌دهنده تعدیل پاسخ‌های اکسیداتیو و التهابی است. این نتایج حاکی از آن است که اکسی‌توسین می‌تواند فعالیت سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی را تقویت کرده، پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش دهد و پاسخ‌های التهابی را مهار کند. یافته‌های حاضر با نتایج مطالعات پیشین در مورد اثرات مثبت اکسی‌توسین بر کاهش سطوح مالون‌دی‌آلدهید و التهاب بافتی در مدل‌های مختلف آسیب ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد و آسیب‌های اکسیداتیو دیگر هم‌راستاست [۱۵، ۱]. با توجه به نتایج مطالعه، به نظر می‌رسد اثر محافظتی اکسی‌توسین با تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی همراه است. افزایش تولید پروستاگلاندین E2 نیز ممکن است در این فرآیند نقش داشته باشد. پروستاگلاندین E2 یک مشتق لیپیدی کلیدی است که در بافت کلیه و سایر ارگان‌ها تولید شده و با اتصال به گیرنده‌های خانواده EP می‌تواند در تنظیم پاسخ‌های التهابی نقش داشته باشد [۳]. در مطالعه حاضر، سطح پروستاگلاندین E2 در گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد در مقایسه با گروه شم افزایش یافت. این افزایش ممکن است بازتابی از پاسخ بافت کلیه به آسیب ناشی از ایسکمی/خون‌رسانی مجدد باشد [۱۶] و لزوماً با نقش احتمالی پروستاگلاندین E2 در فرآیندهای محافظتی در تضاد نیست. از سوی دیگر، سطح پروستاگلاندین E2 در گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین افزایش بیشتری نشان داد. این افزایش، همزمان با بهبود برخی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو و التهابی، می‌تواند با نقش احتمالی پروستاگلاندین E2 در اثرات محافظتی اکسی‌توسین سازگار باشد. با این حال، از آنجا که در مطالعه حاضر رابطه علّی میان افزایش پروستاگلاندین E2 و اثر محافظتی اکسی‌توسین بررسی نشده است، نمی‌توان افزایش پروستاگلاندین E2 را به‌عنوان مکانیسم قطعی اثر حفاظتی اکسی‌توسین در نظر گرفت و این یافته باید به‌عنوان یک ارتباط احتمالی تفسیر شود. پروستاگلاندین E2 می‌تواند از طریق فعال‌سازی برخی گیرنده‌های EP، فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای κB و تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را مهار کند و با کاهش اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز توموری آلفا از تشدید پاسخ التهابی ناشی از آسیب ایسکمی جلوگیری نماید [۴، ۳].

فعال‌سازی گیرنده‌های EP توسط پروستاگلاندین E2 می‌تواند در تقویت مسیرهای آنتی‌اکسیدانی و افزایش فعالیت آنزیم‌هایی مانند سوپراکسید دیسموتاز نقش داشته باشد که در نتیجه شدت استرس اکسیداتیو در بافت کلیه کاهش می‌یابد [۱۷، ۳]. پروستاگلاندین E2 دارای اثر وازودیلاتوری موضعی

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

است که می‌تواند جریان خون و اکسیژن‌رسانی به بافت کلیه را بهبود داده و از شدت آسیب توبولی و اختلال عملکرد کلیه جلوگیری کند [۱۸، ۱۷]. شواهد نشان می‌دهد اکسی‌توسین ازطریق فعال‌سازی مسیرهای MAPK/ERK[17] و افزایش فسفریلاسیون ERK1/2[18]، بیان و فعالیت آنزیم‌های مرتبط با تولید پروستاگلاندین E2 را تحریک کرده و در نتیجه تولید پروستاگلاندین E2 افزایش می‌یابد؛ این افزایش با اثرات محافظتی در شرایط آسیب ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد همراه است [۲۱-۱۹].

بنابراین، مکانیسم‌های محافظتی اکسی‌توسین چندوجهی هستند و ممکن است در مراحل مختلف آسیب ایسکمی/ خون‌رسانی مجدد با شدت‌ها و مسیرهای متفاوت ظهور یابند. با این حال، با توجه به اینکه افزایش پروستاگلاندین E2 در گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد نیز مشاهده شد، افزایش پروستاگلاندین E2 به‌تنهایی نمی‌تواند توضیح‌دهنده اثرات محافظتی اکسی‌توسین باشد. در مطالعه حاضر، افزایش بیشتر پروستاگلاندین E2 در گروه ایسکمی/خون‌رسانی مجدد + اکسی‌توسین همراه با کاهش شاخص‌های اکسیداتیو و افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز مشاهده شد؛ بنابراین، می‌توان احتمال وجود ارتباطی میان افزایش پروستاگلاندین E2 و اثرات محافظتی اکسی‌توسین را مطرح کرد. این یافته‌ها بیانگر یک همراهی[19] هستند و تعیین نقش دقیق و رابطه علّی پروستاگلاندین E2 در این فرآیند نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز اکسی‌توسین در مدل آسیب ایسکمی/خون‌رسانی مجدد حاد کلیوی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی را تعدیل می‌کند. این اثرات احتمالاً تنها به تعدیل وضعیت اکسیداتیو محدود نبوده و افزایش تولید پروستاگلاندین E2 و فعال‌سازی احتمالی گیرنده‌های آن می‌تواند یکی از مکانیسم‌های احتمالی در کاهش التهاب و تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی باشد. همچنین، بهبود شاخص‌های عملکرد کلیه می‌تواند بیانگر اثر محافظتی اکسی‌توسین در برابر آسیب ایسکمی/خون‌رسانی مجدد باشد. مجموع این یافته‌ها نشان‌دهنده مشارکت چندوجهی مسیر اکسی‌توسین- پروستاگلاندین E2 در پاسخ کلیه به آسیب ایسکمی/خون‌رسانی مجدد بوده و با توجه به همزمانی افزایش پروستاگلاندین E2 با بهبود شاخص‌های اکسیداتیو و التهابی، می‌توان احتمال وجود ارتباط میان این تغییرات را مطرح کرد؛ با این حال، تعیین نقش دقیق این مسیر نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر در مطالعات آینده است.

سپاسگزاری

نگارندگان از حمایت‌های مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران صمیمانه سپاسگزارند.

ملاحظات مالی

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه خانم زهرا جلالی تحت عنوان "بررسی تاثیر تجویز اکسی‌توسین بر سطح پروتئین ERK1/2 و میزان پروستاگلاندین E2 در بافت کلیه موش‌های صحرایی نر در مدل ایسکمی/ پرفیوژن مجدد حاد کلیوی" در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۴۰۴ و کد ۴۰۲۱۱۳۴۴۰۰۳ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در این مطالعه وجود ندارد.

نقش نویسندگان

ز.ج.: انجام آزمایش‌ها، جمع‌آوری داده‌ها و نگارش پیش‌نویس اولیه مقاله؛ م. ک.: مشارکت در طراحی مطالعه، نظارت بر اجرای آزمایش‌ها و بازبینی علمی مقاله؛ ب.س.: طراحی مطالعه، تفسیر نتایج و بازبینی انتقادی مقاله؛ ق.ا.: ارزیابی نمونه‌ها و تحلیل داده‌ها؛ ل.ح.: مشارکت در انجام آزمایش‌های آزمایشگاهی و آماده‌سازی نتایج؛ ن.ا.: انجام آنالیزهای آماری و مشارکت در تفسیر داده‌ها؛ م.ر.: ایده‌پردازی و طراحی پژوهش، نظارت بر تمامی مراحل مطالعه، تفسیر نهایی نتایج، بازبینی و ویرایش نهایی مقاله و تأیید نسخه نهایی جهت انتشار.

[17] Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase
[18] Extracellular signal-regulated kinase 1/2
[19] Association

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

اظهارنامه استفاده از هوش مصنوعی

در تهیه این مقاله، نویسندگان از ابزار هوش مصنوعی برای ویرایش و بهبود نگارش زبان استفاده کرده‌اند. پس از استفاده از این ابزار، نویسندگان محتوای علمی را بررسی و ویرایش کرده و مسئولیت کامل دقت، اصالت و یکپارچگی محتوای منتشر شده را بر عهده می‌گیرند.

فهرست منابع

[1] Tuğtepe H, Sener G, Biyikli NK, Yüksel M, Cetinel S, Gedik N, Yeğen BC. The protective effect of oxytocin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. ***Regul Pept*** 140 (2007) 101-108.

[2] Wijerathne CUB, Madduma Hewage S, Siow YL, Karmin O. Kidney ischemia-reperfusion decreases hydrogen sulfide and increases oxidative stress in the heart. ***Biomolecules*** 10 (2020) 1565.

[3] Cheng H, Huang H, Guo Z, Chang Y, Li Z. Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration. ***Theranostics*** 11 (2021) 8836-8854.

[4] Li C, Yang C, Wang P, Wu A, Zhu J, Shi W, Zhang Y, Ma Q, Peng T, Xu J, Zhang T. Prostaglandin E2 receptor EP4 activation induces tolerogenic dendritic cells to mitigate ischemic acute kidney injury. ***Sci Rep*** 15 (2025) 19170.

[5] Hwang HS, Yang KJ, Park KC, Choi HS, Kim SH, Hong SY, Jeon BH, Chang YK, Park CW, Kim SY, Lee SJ, Yang CW. Pretreatment with paricalcitol attenuates inflammation in ischemia–reperfusion injury via the up-regulation of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2. ***Nephrol Dial Transplant*** 28 (2012) 1156-1166.

[6] Weng SE, Hsu WT, Hsiao FY, Lee CM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, renin-angiotensin system blockade or diuretics and risk of acute kidney injury: A case-crossover study. ***Arch Gerontol Geriatr*** 123 (2024) 105394.

[7] Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N, Collaboration ICD. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with outcomes after acute kidney injury. ***JAMA Intern Med*** 178 (2018) 1681-1690.

[8] Ragy MM, Aziz NM. Prevention of renal ischemia/perfusion-induced renal and hepatic injury in adult male Albino rats by oxytocin: role of nitric oxide. ***J Basic Clin Physiol Pharmacol*** 28 (2017) 615-621.

[9] Chen D, Zhao J, Wang H, An N, Zhou Y, Fan J, Luo J, Su W, Liu C, Li J. Oxytocin evokes a pulsatile PGE2 release from ileum mucosa and is required for repair of intestinal epithelium after injury. ***Sci Rep*** 5 (2015) 11731.

[10] Changizi-Ashtiyani S, Hafazeh L, Ghasemi F, Najafi H, Babaei S, Jalally Mashayekhi F, Hoseini SJ, Bastani B. The effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on renal function and histopathology in a rat model of ischemia-reperfusion induced acute kidney injury. ***Iran J Basic Med Sci*** 23 (2020) 999-1006.

[11] Mark LA, Robinson AV, Schulak JA. Inhibition of nitric oxide synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury**.** ***J Surg Res*** 129 (2005) 236-241.

[12] Senturk GE, Erkanli K, Aydin U, Yucel D, Isiksacan N, Ercan F, Arbak S. The protective effect of oxytocin on ischemia/reperfusion injury in rat urinary bladder. ***Peptides*** 40 (2013) 82-88.

[13] Xiong W, Yao M, Zhou R, Qu Y, Yang Y, Wang Z, Song N, Chen H, Qian J. Oxytocin ameliorates ischemia/reperfusion-induced injury by inhibiting mast cell degranulation and inflammation in the rat heart. ***Biomed Pharmacother*** 128 (2020) 110358.

[14] Kianian F, Seifi B, Kadkhodaee M, Sajedizadeh A, Ahghari P. Protective effects of celecoxib on ischemia reperfusion-induced acute kidney injury: comparing between male and female rats. ***Iran J Basic Med Sci*** 22 (2019) 43-48.

[15] Tas Hekimoglu A, Toprak G, Akkoc H, Evliyaoglu O, Ozekinci S, Kelle I. Oxytocin ameliorates remote liver injury induced by renal ischemia-reperfusion in rats. ***Korean J Physiol Pharmacol*** 17 (2013) 169-173.

[16] Saigo C, Nomura Y, Yamamoto Y, Sagata M, Matsunaga R, Jono H, Nishi K, Saito H. Meclofenamate elicits a nephropreventing effect in a rat model of ischemic acute kidney injury by suppressing indoxyl sulfate production and restoring renal organic anion transporters. ***Drug Des Devel Ther*** 8 (2014) 1073-1082.

[17] Kim HJ, Kim SH, Kim M, Baik H, Park SJ, Kang MS, Kim DH, Kim BW, Markowitz SD, Bae KB. Inhibition of 15-PGDH prevents ischemic renal injury by the PGE(2)/EP(4) signaling pathway mediating vasodilation, increased renal blood flow, and increased adenosine/A(2A) receptors. ***Am J Physiol Renal Physiol*** 319 (2020) F1054-F1066.

[18] Wang L, Wu Y, Jia Z, Yu J, Huang S. Roles of EP Receptors in the Regulation of Fluid Balance and Blood Pressure. ***Front Endocrinol (Lausanne)*** 13 (2022) 875425.

[19] Strakova Z, Copland JA, Lolait SJ, Soloff MS. ERK2 mediates oxytocin-stimulated PGE2 synthesis. ***Am J Physiol*** 274 (1998) E634-641.

[20] Sinclair MS, Perea-Martinez I, Dvoryanchikov G, Yoshida M, Nishimori K, Roper SD, Chaudhari N. Oxytocin signaling in mouse taste buds**.** ***PLoS One*** 5 (2010) e11980.

[21] Wang T, Ye J, Zhang Y, Li J, Yang T, Wang Y, Jiang X, Yao Q. Role of oxytocin in bone. ***Front Endocrinol (Lausanne)*** 15 (2024) 1450007.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

Research paper

Investigation of the effects of oxytocin on oxidative stress markers, inflammatory cytokines, and prostaglandin E2 levels in the renal tissue of male rats with acute kidney injury induced by ischemia/reperfusion

Zahra Jalali[1], Mehri Kadkhodaee[1], Behjat Seifi[1], Ghorbangol Ashabi[1], Leila Hafazeh[1], Nasim Aminaie[2], Mina Ranjbaran[1*]

1. Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Medical and Surgical Nursing, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 21 June 2026 Accepted: 6 October 2026

Abstract

Background and Aim: Renal ischemia/reperfusion injury is a major cause of acute kidney injury (AKI) and is associated with increased production of reactive oxygen species (ROS), lipid peroxidation, and inflammatory responses. Oxytocin, a hypothalamic nanopeptide, has been reported to possess anti-inflammatory and antioxidant properties in addition to its classical physiological functions. One potential mechanism underlying the protective effects of oxytocin is the enhancement of prostaglandin E2 (PGE2) production, which may protect renal tissue by reducing oxidative stress and suppressing inflammation. Therefore, this study aimed to investigate the effects of oxytocin on renal function, oxidative stress, inflammatory cytokines, and PGE2 levels in an experimental model of renal ischemia/reperfusion injury.

Methods: Eighteen male Wistar rats (250–300 g) were randomly assigned to three groups: Sham (surgery without renal pedicle occlusion), Ischemia/reperfusion (bilateral renal artery ischemia for 45 min followed by 48 h of reperfusion), and Ischemia/reperfusion + Oxytocin (same procedure as the Ischemia/reperfusion group, with intraperitoneal administration of oxytocin at a dose of 0.4 µg/kg immediately after ischemia). After 48 h, serum samples were collected for assessment of renal function indices (BUN and creatinine). Renal tissue samples were analyzed for oxidative stress markers [malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD)], inflammatory cytokines (TNF-α and IL-6), PGE2 levels, and histopathological alterations.

Results: Renal ischemia/reperfusion significantly increased MDA, TNF-α, IL-6, and PGE2 levels while significantly reducing SOD activity compared with the Sham group. Oxytocin treatment further increased PGE2 levels and SOD activity and significantly reduced MDA and inflammatory cytokine levels compared with the Ischemia/reperfusion group.

Conclusion: Oxytocin attenuates oxidative stress and inflammation in renal ischemia/reperfusion -induced acute kidney injury. These protective effects may be mediated not only through direct suppression of ROS generation but also through increased PGE2 production and activation of its receptors, leading to enhanced antioxidant defense, reduced inflammation, and improved renal hemodynamics.

Keywords: Oxidative Stress; Oxytocin; Inflammation; Ischemia/Reperfusion; Prostaglandin E2; Acute Kidney Injury

Please cite this article as follows:

Jalali Z, Kadkhodaee M, Seifi B, Ashabei G, Hafazeh L, Aminaie N, Ranjbaran M. Investigation of the effects of oxytocin on oxidative stress markers, inflammatory cytokines, and prostaglandin E2 levels in the renal tissue of male rats with acute kidney injury induced by ischemia/reperfusion. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 10 (2026) 122-132.

*Corresponding author: m-ranjbaran@sina.tums.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-4791-8911)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]