جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ یازدهم, شماره ۱, ص ۱۳-۷،۱۳۸۲

مقالهٔ پژوهشی

اندازه‌گیری غلظت ویتامین E کلیوی جهت بررسی تداخل اثر آهن و نیتریک اکساید در موش صحرایی

دکتر مهدی عباس نژاد[۱]، دکتر علی گل[۲]، علیرضا شیرپور[۳] و دکتر مهدی اسکندری[۲]

خلاصه

آهن یکی از عناصر به وجود آورنده عوامل اکسیدان می‌باشد و می‌تواند آسیب اکسیداتیو ایجاد نماید. از طرف دیگر نیتریک اکساید تحت شرایط خاصی می‌تواند منجر به آسیب اکسیداتیو گردد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تداخل اثر آهن و نیتریک اکساید در ایجاد آسیب اکسیداتیو در کلیه موش صحرایی به صورت *In vivo* می‌باشد. در این مطالعه تغییرات غلظت ویتامین E کلیوی به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور از ۶۴ موش صحرائی نر استفاده شد که به گروه‌های هشت‌تایی ذیل تقسیم گردیدند: ۱- گروه SHAM (دریافت نرمال سالین) ۲- گروه Fe (دریافت آهن - دکستران) ۳- گروه ARG (دریافت L-arginine پیش‌ساز نیتریک اکساید) ۴- گروه L-NAME (بازدارنده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز) ۵- گروه Fe+ARG ۶- گروه Fe+L-NAME ۷- گروه DFO (دفروکسامین به عنوان چیلاتور آهن) و ۸- گروه ARG+DFO.پس از گذشت بیست ساعت از تزریقات داخل صفاقی، غلظت ویتامین E کلیوی با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی مایع با فشار بالا اندازه‌گیری شد. بر اساس نتایج به دست آمده, در گروه Fe غلظت ویتامین E کاهش معنی‌داری نسبت به گروه SHAM داشت (P<۰/۰۵). اما در گروه Fe+ARG از کاهش غلظت ویتامین E جلوگیری به عمل آمد. در گروه Fe+L-NAME غلظت ویتامین E شدیداً نسبت به گروه SHAM کاهش یافت (P<۰/۰۱). گروه Fe+L-NAME کاهش معنی‌داری نسبت به گروه Fe+ARG داشت (P<۰/۰۵). با توجه به نتایج حاصله به نظر می‌آید که نیتریک اکساید می‌تواند نقش آنتی‌اکسیدانی را در برابر اثر اکسیداتیو آهن از خود نشان دهد.

واژه‌های کلیدی: آهن، نیتریک اکساید، کلیه، ویتامین E

۱- استادیار, گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان ۲- استادیار گروه فیزیولوژی, ۳- مربی گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ارومیه

تاریخ دریافت مقاله: ۸۲/۳/۳ **تاریخ دریافت اصلاحات:** ۸۲/۶/۲۶ **تاریخ اعلام پذیرش:** ۸۲/۷/۱۶

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

در بدن تعادلی بین عوامل اکسیدان و آنتی‌اکسیدان وجود دارد که تحت شرایطی این تعادل به نفع عوامل اکسیدان به هم خورده و استرس اکسیداتیو بوجود می‌آید. عوامل اکسیدان همچون رادیکال هیدروکسیل می‌توانند به مولکول‌هایی مانند DNA و چربی‌ها حمله نموده و باعث تغییر عملکرد آنها و نهایتاً منجر به بیماری‌هایی همچون گلومرولواسکلروز و سرطان شوند (۸و۱). آهن یکی از عناصر حیاتی برای بدن می‌باشد. با وجود این در مواقعی که میزان آن در بدن بالا باشد با تولید رادیکال هیدروکسیل ایجاد آسیب می‌نماید (۱۱،۱۳). حتی در بیماران دیابتیک مبتلا به تالاسمی که به طور مرتب خون دریافت کرده‌اند، عوارض کلیوی نسبت به بیماران غیرتالاسمی بیشتر بوده است و این خود نقش اکسیداتیو آهن را نشان می‌دهد زیرا محصولات ناشی از استرس اکسیداتیو در این بیماران بیشتر بوده است (۹).

از طرف دیگر نیتریک‌اکسایدکه خود یک رادیکال آزاد می‌باشد، با وجود اثرات فیزیولوژیک فراوان، تحت شرایطی می‌تواند اثرات مخربی را یا به تنهایی (۱۷،۲۶) و یا با ایجاد پراکسی‌نیتریت (۷) از خود بروز دهد. به عنوان مثال دیده شده است که متعاقب افزایش نیتریک اکساید و پراکسی‌نیتریت پس از تجویز لیپوپلی‌ساکارید آسیب اکسیداتیو کلیوی ایجاد می‌شود (۲۸).

ویتامین E یکی از آنتی‌اکسیدان‌های مهم غشاهای بیولوژیکی بوده و تغییر غلظت آن در بافت‌ها بیانگر موقعیت اکسیداتیو آن می‌باشد (۴). مشاهده شده است که غلظت این ویتامین به هنگام استفاده از آهن (۵،۶) و یا تولید پراکسی‌نیتریت کاهش یافته است (۲۴).

آهن و نیتریک‌اکساید در تنظیم غلظت یکدیگر نقش داشته (۱۴) و با یکدیگر تداخل دارند به طوری که در سلول‌های کشت شده کبدی، نیتریک اکساید اثر مهاری بر آثار اکسیداتیو آهن دارد (۲۱) حال آنکه در سلول‌های کشت شده کلیوی مقداری از آثار مخرب آهن از طریق افزایش غلظت نیتریک اکساید اعمال می‌شود (۳). در حالی که در مطالعه دیگری نیتریک اکساید با رهاسازی آهن از ذخایر سلولی، آسیب اکسیداتیو ایجاد نموده است (۱۶). این مطالعات به صورت *In vitro* بوده‌اند و هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش نیتریک اکساید در برابر اثر اکسیداتیو آهن به صورت حاد در کلیه موش صحرایی در محیط *In vivo* می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تعداد ۶۴ سر موش صحرایی نر از نژاد اسپراگ داولی با محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم انتخاب گردیدند. حیوانات به مدت ۷ روز برای تطابق با محیط حیوانخانه در دمای۲۴-۲۲°C نگهداری شدند. موش‌های صحرایی به هشت گروه هشت تایی ذیل تقسیم گردیدند:

۱- گروه SHAM: دریافت کننده نرمال‌سالین

۲- گروه Fe: دریافت کننده آهن دکستران (از شرکت سیگما) به میزان ۶۰۰mg/kg (۶)

۳- گروه ARG: دریافت کننده L-arginine، پیش‌ساز نیتریک‌اکساید (از شرکت مرک) به میزان ۴۰۰mg/kg (۲۳) در دو دوز منقسم

۴- گروه Fe+ARG: دریافت کننده آهن دکستران و L-arginine با مقادیر ذکر شده برای هر کدام

۵- گروهL-NAME: دریافت کننده L-NAME، بازدارنده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (از شرکت سیگما) به میزان ۸۰mg/kg (۲) در دو دوز منقسم

۶- گروه Fe+L-NAME: دریافت کننده آهن دکستران و L-NAME با مقادیر ذکر شده برای هر کدام

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

۷- گروه DFO: دریافت کننده دفروکسامین، چیلاتور آهن (از شرکت سیگما) به میزان ۱۵۰mg/kg (۲۰)

۸- گروه ARG+DFO: دریافت کننده L-arginine و دفروکسامین با مقادیر ذکر شده برای هر کدام.

تمامی تزریقات به صورت داخل صفاقی صورت گرفت. پس از گذشت ۲۰ ساعت از تزریقات، حیوانات ابتدا با تزریق داخل صفاقی کتامین با دوز mg/kg ۷۰ بی‌هوش شدند و سپس با ایجاد برشی در ناحیه شکم، کلیه راست آنها جهت اندازه‌گیری غلظت ویتامین E (آلفا توکوفرول) به عنوان شاخصی از استرس اکسیداتیو(۴) جدا گردید. کلیه‌ها تا زمان اندازه‌گیری ویتامین E در دمای ۴۰°- سانتی‌گراد نگهداری شدند.

ویتامین E با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی مایع با فشار بالا (HPLC) اندازه‌گیری شد (۶،۱۲). برای استخراج ویتامین E از کلیه از روش Peng استفاده شد (۱۲). به این صورت که ۵۰ میلی‌گرم از بافت کلیه در لوله حاوی ۲۸۰ میکرولیتر از محلول Phosphate-buffered saline قرار داده شده و ۳۵ میکرولیتر از محلول کلاژناز (شرکت سیگما) با غلظت ۱/۵ میلی‌گرم کلاژناز در ۳۵ میکرولیتر PBS (Phosphate-Buffered Saline) به آن اضافه نموده و برای ۶۰ دقیقه در انکوباتور با دمای $37^{o}C$ قرار داده شد. سپس به مدت ۱ دقیقه با استفاده از هموژنایزر، نمونه هموژن شد. پس از آن ۳۵ میکرولیتر از محلول پروتاز با غلظت ۰/۷ میلی‌گرم در ۳۵ میکرولیتر PBS به لوله اضافه شده و برای ۳۰ دقیقه دیگر در انکوباتور قرار گرفت. آنگاه ۲۵۰ میکرولیتر از هموژن و به همین میزان از محلول Sodium dodecyl Sulfate + اتانل (به نسبت ۱ به ۹) داخل لولهٔ جدیدی ریخته شد و ۱۰۰ میکرولیتر از ویتامین E استات به عنوان استاندارد داخلی و ۵۰۰ میکرولیتر از هگزان به آن اضافه گردید. آنگاه برای یک دقیقه هم‌زده شد و با استفاده از دستگاه سانتریفوژ با دور ۷۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه لوله سانتریفوژ شد. در پایان ۲۵۰ میکرولیتر از لایه بالایی را برداشته و با گاز ازت خشک شد. این لوله اکنون برای سنجش ویتامین E توسط دستگاه HPLC آماده بود. دستگاه HPLC مورد استفاده از نوع Waters، فاز متحرک از متانول و جریان آن ۱/۱ میلی‌لیتر در دقیقه بود. ستون کروماتوگرافی از نوع Nova-pak C۱۸ ،۳/۹×۳۰۰ mm و ردیاب UV با طول موج ۲۹۲ نانومتر انتخاب شدند. نتایج به دست آمده به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده‌اند. برای بررسی آماری از آنالیز واریانس یک طرفه و پس از آن تست Student Newman Keul's استفاده شده و P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

جدول ۱ میانگین غلظت ویتامین E کلیوی±خطای معیار را درگروه‌های SHAM، DFO، L-NAME و ARG+DFO نشان می‌دهد. همانگونه که ملاحظه می‌شود اختلاف معنی‌داری در این گروه‌ها نسبت به یکدیگر وجود ندارد.

جدول ۲ میانگین غلظت ویتامین E را در گروه‌های SHAM، Fe، ARG، Fe+ARG و Fe+L-NAME نشان می‌دهد. در گروه ARG اختلاف معنی‌داری با گروه SHAM مشاهده نمی گردد حال آنکه میانگین غلظت ویتامین E در گروه Fe به طور معنی‌داری نسبت به گروه‌های ARG و SHAM کاهش یافته است (P<۰/۰۵). در گروه Fe+ARG از کاهش غلظت ویتامین E جلوگیری شده است به طوری که اختلاف معنی‌داری بین این گروه با گروه‌های ARG و SHAM وجود ندارد. در گروه Fe+L-NAME غلظت ویتامین E به حداقل مقدار رسیده است به طوری که با گروه‌های ARG و SHAM در سطح P<۰/۰۱ و با گروه Fe+ARG در سطح P<۰/۰۵ معنی‌دار می‌باشد. غلظت ویتامین E در گروه Fe+L-NAME نسبت به گروه Fe کاهش نشان می‌دهد اگر چه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

جدول ۱: *غلظت ویتامین E کلیوی در گروه‌های SHAM، ARG+DFO، DFO و L-NAME.*

گروه	SHAM	ARO+DFO	DFO	L-Name
میانگین± خطای معیار (nmol/g)	۸/۷۶±۰/۷۲	۸/۷۲±۰/۵۲	۸/۲۸±۰/۲۸	۸/۹۶±۰/۷۲

جدول ۲: *غلظت ویتامین E کلیوی در گروه‌های SHAM، Fe، ARG، Fe+ARG و Fe+L-NAME.*

گروه	SHAM	Fe	ARG	Fe+ARG	Fe+L-Name
میانگین± خطای معیار (nmol/g)	۸/۷۶ ±۰/۷۲	*۶±۰/۴۸	۹/۱۲±۱	۷/۴±۰/۶	#* *۴/۸۸±۰/۴

* P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار با گروه‌های SHAM و ARG

* * P<۰/۰۱ اختلاف معنی‌دار با گروه‌های SHAM و ARG

P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار با گروه Fe+ARG

بحث

در این مطالعه تزریق آهن دکستران با ایجاد استرس اکسیداتیو باعث کاهش ویتامین E کلیوی شد حال آنکه ال-آرژینین به تنهایی با دوز مصرف شده تأثیری بر غلظت ویتامین E نداشت. در گروه Fe+ARG از کاهش ویتامین E جلوگیری شد اما در گروه Fe+L-NAME با مهار تولید نتیریک‌اکساید بر شدت استرس اکسیداتیو افزوده شد به طوری که ویتامین E به کمترین مقدار رسید.

استرس اکسیداتیو عامل تعداد زیادی از بیماری‌ها همچون دیابت، نفروپاتی و سرطان می‌باشد. این نوع از استرس توسط عواملی همچون برومات پتاسیم (۱۵)، جیوه (۱۹)، لیپوپلی‌ساکارید (۲۸) و آهن(۱۱،۱۳) می‌تواند به وجود آید. مطالعات زیادی در رابطه با نقش بالقوه آهن در پاتوژنز آسیب حاد و مزمن کلیوی وجود دارد. آهن توسط واکنش Fenton تولید رادیکال هیدروکسیل می‌نماید که توانایی ایجاد آسیب به غشاء سلول، پروتئین و DNA را دارد. اثر سمی آهن می‌تواند حتی در مواردی که با دوز درمانی استفاده می‌شود نیز مشاهده گردد. به عنوان مثال در سال ۲۰۰۰ با تزریق تک دوز ترکیب آهن‌دار به هنگام دیالیز، آثار اکسیداتیو در بیماران ملاحظه گردید که با تجویز ویتامین E این اثرات کاهش یافت (۱۸). همچنین Galleano با تزریق آهن دکستران مشاهده نمود که ویتامین E کلیوی در موش‌های صحرایی کاهش می‌یابد که بیانگر پتانسیل آسیب‌رسانی آهن می‌باشد.

از طرف دیگر تعداد زیادی از پژوهش‌گران نیتریک‌اکساید را یکی از عوامل مهم ایجاد استرس اکسیداتیو می‌دانند (۷،۱۷،۲۷). در حالی که در این گونه مطالعات یا از دهنده‌های NO (۲۵) و یا از عواملی که عامل محرک آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القایی می‌باشد (۲۸) استفاده شده است که در هر دو مورد علاوه بر نتیریک اکساید، آنیون سوپر اکساید نیز تولید می‌شود که در ترکیب با یکدیگر تولید پراکسی‌نیتریت می‌نمایند که خود یک اکسیدان قوی می‌باشد (۲۵،۲۶،۲۸). در این مطالعه فقط از ال-آرژینین که پیش‌ساز نیتریک اکساید می‌باشد استفاده شد و اثر اکسیداتیوی از آن مشاهده نگردید. Chen و همکاران هم در سلول‌های کشت داده شده کلیوی اثر سمی از ال-آرژینین

مشاهده ننمود (۳). Um و همکاران در سال ۱۹۹۸ برای روشن شدن اثر NO بر بقای فلپ پوستی (skin flap) در موش صحرایی از ال-آرژینین با دوز ۱۰۰۰mg/kg استفاده کردند و علاوه بر اثر درمانی، آسیب اکسیداتیو بافتی نیز مشاهده نمودند (۲۲). دو دلیل برای تفاوت نتیجه تحقیق حاضر با گروه فوق می‌تواند وجود داشته باشد: اول, تفاوت در دوز ال-آرژینین و دوم تفاوت در مدت زمان مصرف دارو زیرا در مطالعه این گروه از ال-آرژینین به صورت مزمن ولی در پژوهش حاضر از آن به صورت حاد استفاده شد. در یکی از مطالعات نشان داده شده که نیتریک‌اکساید با رهایش آهن از ذخایر سلولی ایجاد آسیب می‌نماید(۱۶)، به همین دلیل در این مطالعه از چیلاتور آهن (DFO) استفاده گردید و از آنجا که خود ال-آرژینین به تنهایی تأثیری نداشت لذا در گروه ARG+DFO نیز اثری مشاهده نگردید.

بین نیتریک اکساید و آهن تداخلی وجود دارد اما این تداخل به دو صورت مشاهده شده است. در سلول‌های کشت داده شده کلیوی آهن باعث افزایش تولید نیتریک اکساید گشت و این افزایش، شدت آسیب را بیشتر کرد اما با استفاده از بازدارنده تولید نیتریک اکساید از میزان آسیب کاسته شد (۳). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه حاضر سازگاری ندارد که به نظر می‌رسد در نحوه انجام آزمایشات باشد زیرا تحقیق حاضر به صورت *In vivo* صورت گرفته است. از طرف دیگر در تعدادی از مطالعات نشان داده شده که نیتریک‌اکساید اثر آنتی‌اکسیدانی از خود نشان می‌دهد. به عنوان مثال در سلول‌های کشت شده کبدی افزایش تولید نیتریک اکساید متعاقب تجویز لیپوپلی‌ساکارید اثر مهاری بر اثر سمی آهن داشته و به هنگامی که از بازدارنده تولید نیتریک‌اکساید استفاده شد اثر سمی آهن تشدید شد (۲۱). همچنین وقتی از برومات پتاسیم برای ایجاد استرس اکسیداتیو به صورت *In vivo* استفاده گردید، با تجویز گلیسریل تری‌نیترات (دهنده NO)، نیتریک اکساید اثر مهاری و L-NAME اثر تشدیدی بر عوارض ناشی از برومات پتاسیم داشته است (۱۵). به علاوه تجویز نیتروزگلوتاتیون (nitrosoglutathione یکی از دهنده‌های NO) در مغز توانست از آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو آهن محافظت به عمل آورد (۲۳) که این مطالعات با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. در این مطالعه L-NAME و ال-آرژینین به تنهایی اثری از خود نشان ندادند اما توانستند اثر اکسیداتیو آهن را تا اندازه‌ای تغییر دهند. این امر به این دلیل می‌باشد که در گروه Fe+L-NAME، NO تولید شده به صورت آندوژن کاهش یافته و بدین طریق اثر آنتی‌اکسیدانی NO در برابر آهن کاهش می‌یابد اما در گروه L-NAME با وجود کاهش NO، عامل اکسیدان (آهن) در محیط وجود ندارد و لذا آسیب اکسیداتیوی مشاهده نمی‌گردد. همین مسئله در مورد ال-آرژینین صدق می‌کند. بر طبق آخرین اطلاعات نویسندگان این اولین بار است که با استفاده ار پیش‌ساز NO می‌توان از آسیب اکسیداتیو آهن جلوگیری نمود زیرا در مطالعات دیگر یا از عوامل محرک آنزیم نیتریک‌اکساید سنتاز و یا از دهنده‌های NO استفاده شده است. پیشنهاد شده است که نیتریک‌اکساید اثر آنتی‌اکسیدانی خود را از طرق زیر اعمال می‌کند: ۱- تشکیل کمپلکس‌های غیرفعال با آهن (۲۱)، ۲- اکسیده کردن فلزات احیاء شده که توانایی تولید رادیکال هیدروکسیل را دارند و ۳- خاتمه واکنش‌های زنجیره‌ای رادیکال آزاد ناشی از رادیکال‌های مشتق از دارو و نمونه‌های رادیکالی آلکیل و آلکیل پراکسیل (۱۰).

به طور خلاصه در این مطالعه آهن با ایجاد استرس اکسیداتیو باعث کاهش ویتامین E کلیوی گشت و تجویز ARG از این اثر جلوگیری به عمل آورد، حال آنکه مهار سنتز نیتریک اکساید اثر اکسیداتیو آهن را تشدید نمود.

References

1. Aust AE and Eveleigh JF. Mechanism of DNA oxidation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222(3): 246-252.
2. Bosse HM, Bohm R, Resch S and Bachmann S. Parallel regulation of constitutive NO synthase and renin at JGA of rat kidney under various stimuli. *Am J Physiol* 1995; 269(6 pt 2): F793-F805.
3. Chen L, Zhang BH and Harris DC. Evidence suggesting that nitric oxide mediates iron-induced toxicity in cultured proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1998; 274(1 ot 2): F18-F25.
4. De Zwart LL, Meerman JH, Commandeur, JN and Vermeulen NP. Biomarkers of free radical damage: Application in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol Med.* 1999. 26(1-2): 202-226.
5. Galleano M and Puntarulo S. Role of antioxidants on erythrocytes resistance to lipid peroxidation after acute iron overload in rats. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271(2-3): 321-326.
6. Galleano M, Farre SM, Turrens JF and Puntarulo S. Resistance of rat kidney mitochondrial membranes to oxidation induced by acute iron overload. *Toxicology* 1994; 88(1-3): 141-149 .
7. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39(8) : 1529-1542.
8. Ishiyama A, Atrashi K, Minami M *et al.* Role of free radicals in the pathogenesis of Lipid-induced glomerulosclerosis in rats. *Kidney Int* 1999; 5(4): 1348-1358.
9. Loebstein R, Lehotay DC, Luo X, Bartfay W, Tyler B and Sher GD. Diabetic nephropathy in hypertransfused patients with β-thalassemia. The role of oxidative stress. Diabetes care 1998; 21(8): 1306-1309.
10. Mitchell JB, Krishna MC, Kuppusamy P, Cook JA and Russo A. Protection against oxidative stress by nitroxides. *Exp Biol Med* 2001; 226(7): 620-621.
11. Muntane J, Puig-Parellada P and Mitjavila MT. Iron metabolism and oxidative stress during acute and chronic phases of experimental inflammation: effect of iron dextran and defferoxamine. *J Lab Clin Med* 1995; 126(5): 435-443.
12. Peng YM, Peng YS and Lin Y. A nonsaponification method for the determination of carotenoids, retinoids, and tocopherols in solid human tissues. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2(2): 139-144.
13. Polette A and Blache D. Effect of vitamin E on acute iron load-potentiated aggregation, secretion, calcium uptake and thromboxane biosynthesis in rat platelets. *Atherosclerosis* 1992; 96(2-3): 171-179.
14. Ponka P. Cellular iron metabolism. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S2-S11.
15. Rahman A, Ahmed S, Khan N, Sultana S and Athar M. Glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, suppresses renal oxidant damage caused by potassium bromate. *Redox Rep* 1999; 4(6): 263-265.
16. Reif DW and Simmons RD. Nitric oxide mediates iron release from ferritin. *Arch Biochem Biophys* 1990; 283(2): 537-41.
17. Richter C, Gagvadze V, Schelapbach R, Schweizer M and Schlegel J. Nitric oxide kills hepatocytes by mobilizing mitochondrial calcium. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205(2): 1143-1150.
18. Roob JM, Khoschsorur G, Trian A, Horina JH, Holzer H and Winklhofer-Roob BM. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(3): 539-549.
19. Rumbeiha WK, Fitzgerald SD, Braselton WE, Roth RA and Kaneene JB. Potentiation of mercury-induced nephrotoxicity by endotoxin in the Sprague-Dawley rat. *Toxicology* 2000; 149(2-3): 75-84.
20. Schnellmann JG, Pumford NR, Kusewitt DF, Bucci TJ and Hinson JA. Deferoxamine delays the development of the hepatotoxicity of acetaminophen in mice. *Toxicol Lett* 1999; 106(1): 79-88
21. Sergent O, Griffon B, Morel L *et al.* Effect of nitric oxide on iron-mediated oxidative stress in primary rat hepatocyte culture. *Hepatology* 1997; 25(1): 122-127.
22. Um SC, Suzuki S, Toyokuni S, *et al.* Involvement of nitric oxide in survival of random pattern skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(3): 785-792.
23. Van Bergen P, Rauhala P, Spooner CM and chiueh CC. Hemoglobin and iron-evoked oxidative stress in the brain: Protection by bile pigments, manganese and S-nitrosoglutathione. *Free Radic Res* 1999; 31(6): 631-640.
24. Vatassery GT, Smith WE and Quach HT. α-tocopherol in rat brain subcellular fractions is oxidized rapidly during incubations with low

concentration of peroxynitrite. *J Nutr* 1998; 128(2): 152-157.

25. Volk T, Ioannidis I, Hensel M, de Groot H and Kox WJ. Endothelial damage induced by nitric oxide : synergism with reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 213(1): 196-203.
26. Yamamoto T and Bing RJ. Nitric oxide donors. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 225(3): 200-206.
27. Yu L, Gengaro PE, Niederberger M, Burke TJ and Schrier RW. Nitric oxide: A mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(5) : 1691-1695.
28. Zhang C, Walker LM and Mayeux PR. Role of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced oxidant stress in the rat kidney. *Biochem pharmacol* 2000; 59(2): 203-209.