مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و یکم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۰۱ ـ ۹۲ (خرداد ـ تیر ۱۳۹۸)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی اثر تیروتوکسیکوز بر بیان ژن آنزیم‌های تولیدکننده‌ی سولفید هیدروژن در بافت چربی اپیدیدیمال موش صحرایی نر

دکتر سجاد جدی، هانیه غلامی، دکتر اصغر قاسمی

مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، ولنجک، خیابان یمن، ابتدای خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر اصغر قاسمی؛ e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: هورمون‌های تیروئیدی در تنظیم بیوسنتز سولفید هیدروژن (H_2S) نقش دارند. هدف از این مطالعه، تعیین اثرات تیروتوکسیکوز بر سطح H_2S و اندازه‌گیری بیان ژن‌های سیستاتیونین بتا-سنتاز (CBS)، سیستاتیونین-گاما لیاز (CSE) و ۳-مرکاپتوپیرووات سولفوترانسفراز (3-MST) در بافت چربی موش صحرایی است. مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر به دو گروه شاهد (n=۸) و تیروتوکسیکوز (n=۸) تقسیم شدند. تیروتوکسیکوز با اضافه کردن لووتیروکسین (۱۲ میلی‌گرم در لیتر) به مدت ۲۱ روز در آب آشامیدنی ایجاد شد. سطح سرمی تری‌یدوتیرونین و تیروکسین تام و آزاد، و هورمون محرک تیروئیدی در روز ۲۱ اندازه‌گیری شدند. سطح H_2S در سرم و بافت چربی اپیدیدیمال، و همچنین بیان نسبی ژن‌های CBS، CSE و 3-MST در بافت چربی اپیدیدیمال، با اندازه‌گیری نسخه‌های mRNA، در هر دو گروه در روز ۲۱ صورت گرفت. یافته‌ها: در گروه تیروتوکسیکوز، سطح سرمی تری‌یدوتیرونین و تیروکسین تام و آزاد به‌طور معنی‌داری بالاتر و سطح هورمون محرک تیروئیدی به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود. در گروه تیروتوکسیکوز سطح سرمی H_2S (میکرومول در لیتر) (۴۳ درصد، P<۰/۰۰۱) و بافت چربی اپیدیدیمال (۳۰ درصد، P=۰/۰۴۴) پایین‌تر از گروه شاهد بود. همچنین تیروتوکسیکوز بیان ژن CSE را کاهش (۶۲ درصد، P<۰/۰۰۱) و بیان ژن CBS را افزایش (۱۱۶ درصد، P=۰/۰۱۳) داد، اما تأثیری بر بیان ژن 3-MST در بافت چربی نداشت. نتیجه‌گیری: موش‌های صحرایی با تیروتوکسیکوز سطح پایین‌تری از H_2S هم در سرم و هم در بافت چربی اپیدیدیمال داشتند که می‌تواند ناشی از کاهش بیان ژن CSE در بافت چربی باشد. کاهش سطح H_2S در سرم و بافت چربی ممکن است در پاتوفیزیولوژی تیروتوکسیکوز نقش داشته باشد.

واژگان کلیدی: بافت چربی، سولفید هیدروژن، هورمون‌های تیروئیدی، تیروتوکسیکوز، بیان ژن، موش صحرایی نر

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۳/۲۲ـ دریافت اصلاحیه: ۹۸/۵/۱۹ ـ پذیرش مقاله: ۹۸/۵/۲۸

مقدمه

تیروتوکسیکوز[i] یک اختلال پاتولوژیک است که در آن هورمون‌های تیروئید، بیش از حد توسط غده تیروئید سنتز و ترشح می‌شوند[۱] و احتمال مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی را ۲۰ درصد افزایش می‌دهد.[۲] شیوع تیروتوکسیکوز در اروپا ۰/۸ درصد[۳] و در آمریکا ۱/۳ درصد می‌باشد.[۴] همچنین در یک مطالعه‌ی متا آنالیز در ایران، شیوع تیروتوکسیکوز ۲/۴ درصد گزارش شده است.[۵] پاتوفیزیولوژی تیروتوکسیکوز به‌طور کامل شناخته نشده است.[۶] به تازگی مشخص شده است که افزایش هورمون‌های تیروئیدی باعث کاهش سطح کبدی سولفید هیدروژن (H_2S)[ii] می‌گردد.[۷] همچنین، افزایش تولید H_2S در هیپوتالاموس منجر به افزایش سطح سرمی H_2S می‌شود.[۷،۸]

H_2S گاز بی‌رنگ و محلول در آب است که به‌طور عمده توسط آنزیم‌های سیستاتیونین بتا سنتاز(CBS)[iii]،

i- Thyrotoxicosis

ii -Hydrogen sulfide
iii - Cystathionine-β-synthase

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]

سیستاتیونین گاما لیاز (CSE)[i] و ۳- مرکاپتو پیروات سولفو ترانسفراز (3-MST)[ii] سنتز می‌گردد و اثرات فیزیولوژیکی مختلف از جمله تنظیم فشار خون، افزایش حساسیت به انسولین و برداشت گلوکز در بسیاری از بافت‌های مختلف از جمله بافت چربی دارد.[۹،۱۰] این آنزیم‌ها در سیستم‌های مختلف بدن یافت شده و دارای الگوی بیان متفاوتی هستند.[۹] فنگ[iii] و همکاران برای اولین بار نشان دادند که H_2S توسط بافت چربی اپیدیدیمال، اطراف کلیه و چربی قهوه‌ای در موش صحرایی تولید می‌شود.[۱۱] H_2S در بافت چربی توسط هر ۳ آنزیم تولید کننده‌ی H_2S سنتز می‌گردد، با این حال گزارش شده است که عمده تولید آن وابسته به آنزیم CSE است.[۱۰،۱۲]

هورمون‌های تیروئید در تنظیم بیوسنتز H_2S دخیل هستند.[۱۳] مصرف کوتاه‌مدت هورمون تری‌یدوتیرونین[iv] باعث کاهش تولید H_2S در کبد موش سوری می‌گردد که با کاهش بیان ژن CSE و CBS همراه می‌باشد.[۷] علاوه بر این، بیان بیش از حد CBS در هسته پاراونتریکولار[v] هیپوتالاموس موش‌های صحرایی با افزایش سطح هورمون آزادکننده‌ی تیروتروپین[vi] منجر به افزایش سطح سرمی H_2S می‌شود.[۸] به‌تازگی گزارش شده است که تیروتوکسیکوز منجر به افزایش سطح H_2S در کبد و کاهش سطح H_2S در قلب و عضله سولئوس موش صحرایی می‌گردد.[۱۴] بافت چربی یکی از اهداف مهم هورمون‌های تیروئید بوده[۱۵] و تعامل مداوم بین غده‌ی تیروئید و اندام چربی برای کنترل وزن بدن انسان و حفظ تعادل بهینه انرژی بسیار مهم است.[۱۶] اختلالات عملکردی تیروئید بر این تعادل تأثیر گذاشته ولی ساز و کار آن به‌خوبی مشخص نشده است. با توجه به اینکه تا کنون گزارشی مبنی بر اثرات تیروتوکسیکوز در بیان ژن آنزیم‌های تولید کننده‌ی H_2S در بافت چربی گزارش نشده است، هدف از این مطالعه بررسی اثرات تیروتوکسیکوز بر سطح سرمی H_2S و بیان ژن آنزیم‌های تولیدکننده‌ی H_2S بافت چربی اپیدیدیمال در موش صحرایی نر است.

i- Cystathionine-γ-lyase
ii -3-mercaptopyruvate sulfurtransferase
iii -Feng
iv -Triiodothyronine
v- Paraventricular nucleus
vi- Thyrotropin

مواد و روش‌ها

حیوانات

موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار[vii] در حیوان‌خانه‌ی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در دمای ۱±۲۲ درجه‌ی سلسیوس و چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگه‌داری شدند. استانداردهای لازم اخلاقی در مورد روش کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید و مطالعه به تأیید کمیته‌ی سازمان‌دهنده‌ی اخلاق در پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رسید (کد اخلاق: IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1397.117)

القای تیروتوکسیکوز و گروه‌بندی حیوانات

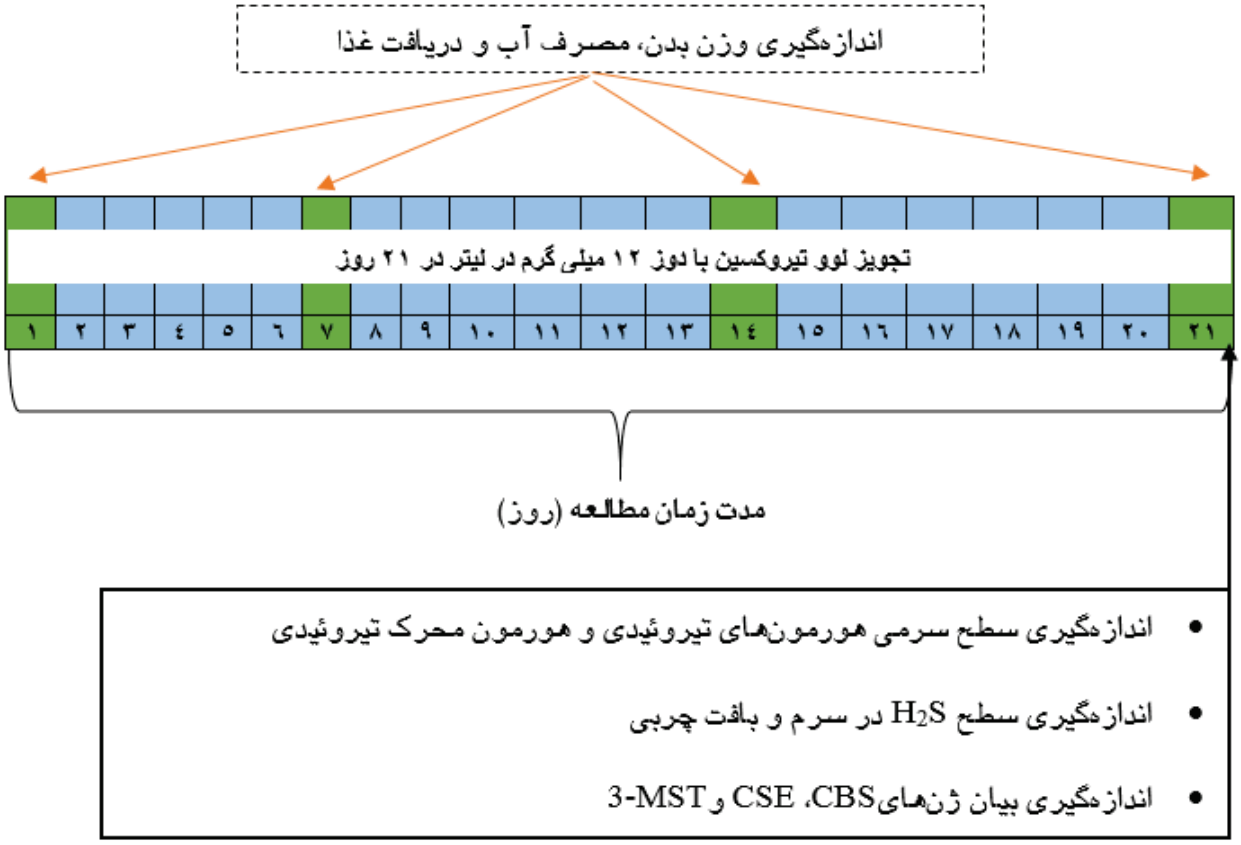
در این مطالعه، موش‌های صحرایی نر (۲ تا ۳ ماهه) به ۲ گروه تقسیم شدند (۸ سر در هر گروه): (۱) گروه شاهد که آب آشامیدنی معمولی دریافت کردند. (۲) گروه تیروتوکسیکوز که آب آشامیدنی حاوی ۱۲ میلی‌گرم در لیتر لووتیروکسین به مدت ۲۱ روز دریافت کردند.[۱۷،۱۸]

مراحل اجرای مطالعه

در شکل ۱ نمای کلی از مراحل اجرای مطالعه نشان داده شده است. در روز صفر، حیوانات به‌طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند. از ابتدای مطالعه تجویز لووتیروکسین در گروه تیروتوکسیکوز با دوز ۱۲ میلی‌گرم در لیتر به مدت ۲۱ روز انجام گرفت. وزن بدن (گرم) به صورت هفتگی در ٤ زمان و همچنین مصرف آب (میلی‌لیتر در روز) و دریافت غذا (گرم در روز) در ٤ زمان شامل روزهای ۱، ۷، ١٤ و ۲۱ مطالعه ثبت و به‌صورت میزان مصرف غذا در هر هفته در هر موش بیان گردید. در انتهای مطالعه، نمونه‌ی خون به‌منظور اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی (فرم آزاد و تام تیروکسین[viii] و تری‌یدوتیرونین[ix])، هورمون محرک تیروئیدی[x]، سطح سرمی H_2S (میکرومول در لیتر) از حیوانات گرفته شد. بافت چربی اپیدیدیمال در انتهای مطالعه (روز ۲۱) از هر دو گروه جدا شد و برای اندازه‌گیری سطح H_2S در بافت چربی اپیدیدیمال و همچنین بیان ژن‌های CBS، CSE و 3-MST به کار رفت.

vii- Wistar
viii -Free and total thyroxine
ix -Free and total triiodothyronine
x -Thyroid-Stimulating Hormone

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]



شکل ۱- مراحل انجام مطالعه. تجویز لووتیروکسین با ۱۲ میلی‌گرم در لیتر به مدت ۲۱ روز در گروه تیروتوکسیکوز انجام گردید.

اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و هورمون محرک تیروئیدی

هورمون‌های تیروئیدی به وسیله کیت‌های الایزا (شرکت پیشتازطب، تهران، ایران) و هورمون محرک تیروئیدی با کیت الایزای مخصوص موش صحرایی (Zellbio Co., for rat TSH، آلمان) با توجه به دستورالعمل شرکت تولیدکننده اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمونی برای همه‌ی پارامترها کمتر از ٦ درصد بود.

اندازه‌گیری سطح سرمی و بافتی H_2S

در انتهای مطالعه پس از ۱۲ تا ١٤ ساعت ناشتایی، نمونه‌های خون از موش‌های صحرایی در هر دو گروه جمع‌آوری گردید. نمونه‌های چربی اپیدیدیمال[i] از موش‌های صحرایی گرفته شد و سپس بافت‌ها در قطعات کوچک برش داده شده و دربافر هموژن (فسفات بافر سالین PBS[ii]، ۱۰۰ میلی مولار، pH = ۷/٤)، با نسبت وزنی– حجمی ۲ به ۱ با دستگاه هموژنایزر و سونیکاتور (هموژنایزر التراسونیک مدل MICCRA, D-1 ساخت کشور آلمان) هموژن گردیدند. برای اندازه‌گیری H_2S در سرم و بافت چربی از روش متیلن‌بلو[iii] استفاده شد. به‌طور خلاصه ۱۰۰ میکرولیتر هموژن بافتی یا سرم به میکروتیوب حاوی استات روی[iv] (۲۰۰ میکرولیتر، ۱ درصد وزنی–حجمی)، DMPD[v] در اسید ۷/۲ مولار (۱۰۰ میکرولیتر، ۲۰ میلی‌مولار) و کلرید آهن[vi] در اسید ۱/۲ مولار (۱۳۳ میکرولیتر، ۳۰ میلی‌مولار) اضافه گردید. سپس به مدت ۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه و در جای تاریک انکوبه شد و در ۵۰۰۰ دور برای ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید (در این مرحله نمونه‌های سرمی و هموژن بافت چربی اپیدیدیمال پروتئین‌زدایی می‌گردند). جذب محلول رویی به‌دست آمده از نمونه‌های سرمی و هموژن بافت چربی اپیدیدیمال در

i -Epididymal fat
ii- Phosphate buffered saline

iii -Methylene blue
iv- Zinc acetate dihydrate
v- N,N-Dimethyl-p-phenylenediamine sulfate salt (DMPD)
vi -FeCl3

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]

طول موج ۶۷۰ نانومتر خوانده (خوانشگر الایزا، مدل BioTek,MQX2000R2 ساخت کشور آمریکا) و با جذب استاندارد (با غلظت ۰ تا ۲۰۰ میکرو مول در هر لیتر ساخته شده از سدیم هیدروسولفید) مقایسه و غلظت نمونه‌ها بر حسب میکرومول در لیتر بیان گردید. ضریب تغییرات درون آزمونی کمتر از ٤ درصد بود.

اندازه‌گیری بیان ژن‌های آنزیم‌های تولیدکننده H_2S

در انتهای مطالعه، بافت چربی داخل اپیدیدیمال موش‌های صحرایی پس از بیهوشی کامل با کتامین و زایلازین، جدا شد. برای جداسازی چربی اپیدیدیمال حفره شکم باز شد و پس از کنار زدن احشای دستگاه گوارش، قسمت یکسانی از بافت چربی اپیدیدیمال از موش‌های صحرایی جدا و بلافاصله به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل گردید. طراحی پرایمر، جداسازی RNA، سنتز cDNA و همچنین اندازه‌گیری بیان ژن‌ها با جزییات کامل در مطالعه‌ی پیشین ارائه شده است.[۱۹] به‌طور خلاصه، به کمک محلول RNX-PLUS (شرکت سیناژن، ایران)، RNA تام استخراج گردید و به دنبال آن از روی ۱ میکروگرم RNA تام با استفاده از آغازگرهای تصادفی شش تایی و آنزیم رونوشت‌بردار معکوس (شرکت فرمنتاز، آمریکا)cDNA ساخته شد.

mRNA آنزیم های تولیدکننده H_2S شامل CBS، CSE و MST-۳ با استفاده از دستگاه Real Time PCR (دستگاه Corbett -Rotor gene 6000 استرالیا) به روش سایبرگرین[i] (شرکت فرمنتاز، آمریکا) اندازه‌گیری شد. همه ی مراحل طبق دستورالعمل شرکت سازنده‌ی کیت‌ها انجام شد. مشخصات واکنش PCR استفاده شده در این مطالعه به این صورت بود که مرحله ی واسرشت سازی اولیه (۱۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد) و به دنبال آن ٤۰ چرخه‌ی تکثیر به ترتیب، ٤۵ ثانیه در دمای ۹٤ درجه‌ی سانتی‌گراد (واسرشت)، ٤۵ ثانیه در ۵۸ درجه ی سانتی‌گراد (جفت شدن) و ۱ دقیقه در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد (درازتر شدن) انجام گردید. به منظور افزایش دقت Real time PCR برای هر نمونه به صورت دوتایی انجام شد. همچنین یک کنترل منفی برای هر ژن، برای بررسی آلودگی در نظر گرفته شد. کنترل منفی حاوی تمامی مواد شرکت‌کننده در واکنش به استثنای cDNA می‌باشد. ژن بتا اکتین به عنوان ژن مرجع در نظر گرفته شد. در نهایت میزان بیان نسبی ژن‌های آنزیم‌های تولید کننده H_2S با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ارزیابی گردید. توالی آغازگرها در جدول ۱ ارائه شده است.

آنالیز آماری

آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ٦ انجام شد. یافته‌های کمی به صورت میانگین±انحراف استاندارد میانگین بیان شد. برای بررسی نرمال بودن داده های مطالعه از آزمون شاپیرو-ویلک[ii] و سپس برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون متناسب پارامتری یا غیر پارامتری استفاده شد.[۲۰] برای مقایسه آماری هورمون‌های تیروئیدی، هورمون محرک تیروئیدی و همچنین سطح سرمی و بافتی H_2S از آزمون تی-مستقل[iii] استفاده گردید. برای مقایسه‌ی وزن بدن، مصرف آب و غذا بین گروه شاهد و تیروتوکسیکوز از آنالیز واریانس دو طرفه مخلوط با اندازه‌گیری‌های تکراری[iv] و تست تعقیبی Bonferroni استفاده شد. همچنین برای آنالیز داده‌های وزن به‌صورت جداگانه در ابتدا و انتهای مطالعه و آنالیز داده‌های مصرف غذا و آب به‌صورت هفتگی از آزمون تی-مستقل استفاده گردید. آزمون آماری من ویتنی[v]نیز برای مقایسه بیان ژن آنزیم‌های تولیدکننده H_2S در دو گروه استفاده شد. برای بررسی همبستگی بین سطح سرمی H_2S با سطح بافت چربی H_2S و همچنین با سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و هورمون محرک تیروئیدی، از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

اثر تیروتوکسیکوز بر وزن بدن، مصرف آب و دریافت غذا در موش‌های صحرایی نر

همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود تفاوت معنی-داری بین گروه شاهد و تیروتوکسیکوز از نظر وزن بدن در ابتدا و انتهای مطالعه وجود نداشت، اما تیروتوکسیکوز افزایش معنی‌داری در میزان مصرف آب (P<۰/۰۰۱) و دریافت غذا (P=۰/۰۰۷) در موش‌های صحرایی ایجاد کرد. همچنین تغییرات وزن بدن، مصرف آب و دریافت غذا بین هفته‌های مختلف در هر گروه به‌طور مجزا نیز در جدول ۲ آورده شده است.

i -SYBR Green

ii -Shapiro-Wilk
iii -Independent Samples t Test
iv- Mixed two-way (between-whitin) ANOVA
v -Mann–Whitney

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

ژن	Gene bank Accession No.	توالی پرایمر(5´→3´)	سایز باند محصولPCR
CBS	NM_012522.2	Forward: TGGTGACTCTCGGGAACATG Reverse: AGGTGGATCGGCTTGAACTG	۱۰۳
CSE	NM_017074.1	Forward: TTGTATACAGCCGCTCTGGA Reverse: CGAGCGAAGGTCAAACAGTG	۹٤
3-MST	NM_138843.1	F:GGCATCGAACCTGGACACATC R: ACTGGCGTTGGATCTCCTCTG	۱۰۳
ß-actin	NM_031144.3	Forward: GCGTCCACCTGCTAGTACAAC Reverse: CGACGACTAGCTCAGCGATA	۱۰۰

جدول ۲- اثر تیروتوکسیکوز بر وزن بدن، مصرف آب و دریافت غذا در موش‌های صحرایی نر

پارامتر	شاهد (تعداد=۸ سر)				تیروتوکسیکوز (تعداد=۸ سر)			
	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم
وزن بدن	۲۲۹/٦±۱/۷	۲۳۳/۲±۲/۲	۲۳۹/٤±۲/۹*	۲٤۳/۰±۳/۲*	۲۲٦/۷±۱/۸	۲۲۹/٥±۱/۷	۲۳۳/۸±۳/۲†	۲۳٦/۳±۳/۰†
مصرف آب	۳۱/٥±۱/۱	۲۸/٥±۱/۰	۳۰/۱±۱/٦	۲۸/۰±۱/٦	۳۰/۲±۰/۷	۳۱/۰±۱/٦	٤۰/۸±۱/٦†‡	٤٥/٤±۱/٤†‡
دریافت غذا	۱٦/۸±۰/٤	۱۷/۱±۰/٦	۱۷/۳±۰/٥	۱۸/۲±۰/۳*	۱٦/۲±۰/٤	۱٦/۲٤±۰/٦†	۱۹/٤±۰/٥†‡	۲۰/۲±۰/۷†‡

یافته‌ها به صورت میانگین± انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند. وزن بدن بر حسب گرم، میزان مصرف آب و غذا به ترتیب بر حسب میلی‌لیتر و گرم به ازای هر موش گزارش شده است. * معنی‌داری نسبت به هفته اول در گروه شاهد، † معنی‌داری نسبت به هفته اول در گروه تیروتوکسیکوز و ‡ معنی‌داری نسبت به گروه شاهد در هفته متناظر را نشان می‌دهد. (P<۰/۰٥)

اثر تیروتوکسیکوز بر سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و هورمون محرک تیروئیدی

اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی و هورمون محرک تیروئیدی نشان داد که تجویز لووتیروکسین به مدت ۲۱ روز با دوز ۱۲ میلی‌گرم در لیتر منجر به ایجاد تیروتوکسیکوز در موش‌های صحرایی نر شد. همان‌طور که در جدول ۳ قابل مشاهده است، تیروتوکسیکوز در موش‌های صحرایی منجر به افزایش سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و کاهش سطح سرمی هورمون محرک تیروئیدی شد.

جدول۳- اثر تیروتوکسیکوز بر سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و هورمون محرک تیروئیدی

پارامتر	شاهد (تعداد=۸ سر)	تیروتوکسیکوز (تعداد=۸ سر)
تری‌یدوتیرونین تام (نانومول در لیتر)	۰/٦۲±۰/۰۳	۱/۱۳±۰/۱۳*
تری‌یدوتیرونین آزاد (پیکومول در لیتر)	٥/٤۷±۰/٥٥	۱۳/۸۸±۰/۹٦*
تیروکسین تام (نانومول در لیتر)	٥۲/۲٥±۲/۷۸	۱۰۳/۷۰±٤/۰۹*
تیروکسین آزاد (پیکومول در لیتر)	٥۰/۲۲±۳/۲۰	۱۱۲/۰۰±٤/۰٦*
هورمون محرک تیروئیدی (میلی‌واحد در میلی‌لیتر)	٤/۹٥±۰/٤۹	۱/۸۸±۰/۲٥*

یافته‌ها به صورت میانگین± انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند. *مقدار P کمتر از۰/۰٥در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد.

اثر تیروتوکسیکوز بر سطح سرمی و بافتی H_2S

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح سرمی و بافتی H_2S در گروه تیروتوکسیکوز به‌طور معنی‌داری از گروه شاهد کمتر است (نمودار ۱).

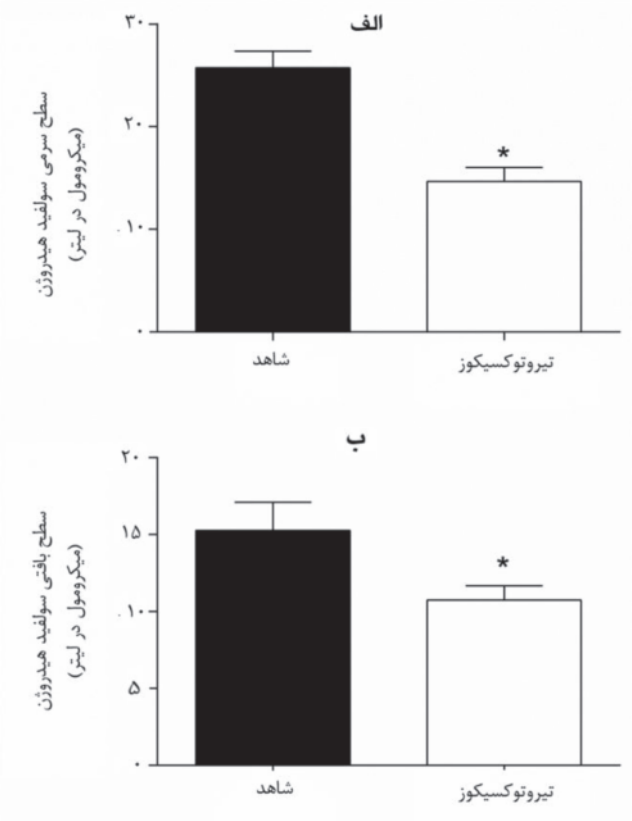
همبستگی بین سطح سرمی H_2S با سطح H_2S در بافت چربی اپیدیدیمال و هورمون‌های تیروئیدی و محرک تیروئیدی

نتایج به دست آمده از آزمون همبستگی پیرسون نشان داد که سطح سرمی H_2S و سطح H_2S در بافت چربی اپیدیدیمال همبستگی وجود ندارد (P=۰/۱۳۹٦ و r=۰/۳۸٦۱).

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]

همچنین، همان‌طور که در جدول ٤ قابل مشاهده است، نتایج آزمون همبستگی پیرسون نشان داد که بین سطح سرمی H_2S و هورمون‌های تیروئیدی ارتباط منفی و معنی‌دار و با هورمون محرک تیروئیدی ارتباط مثبت و معنی‌داری وجود دارد.



نمودار ۱- اثر تیروتوکسیکوز بر تغییرات سطح سولفید هیدروژن در سرم (الف) و بافت چربی اپیدیدیمال (ب). یافته‌ها به‌صورت میانگین±انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند. * مقدارP کمتر از ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۸ سر می‌باشد.

جدول۴- همبستگی بین سطح سرمی H_2S با سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و هورمون محرک تیروئیدی

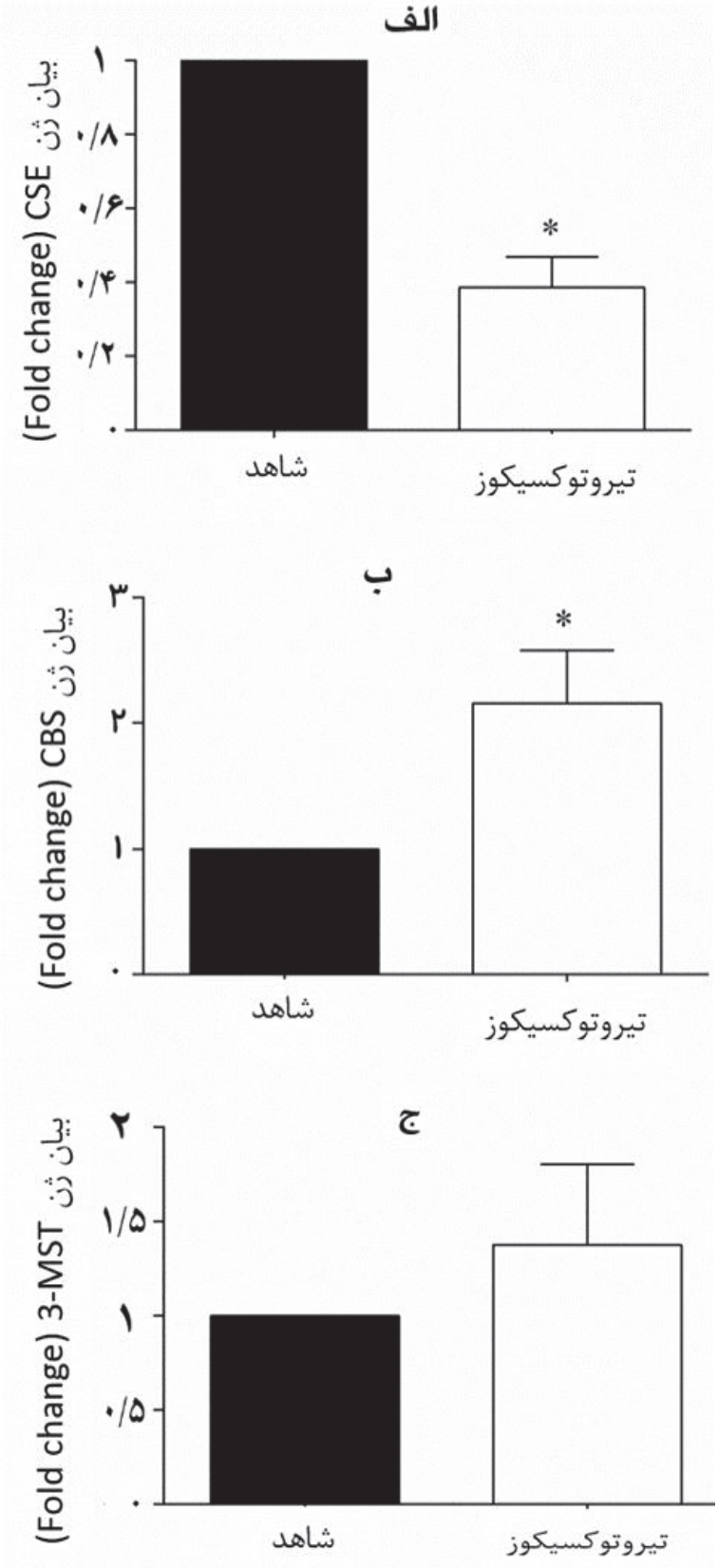
پارامتر	ضریب همبستگی (r)	P value
تری‌یدوتیرونین تام	-۰/۵۲۶۲	۰/۰۳۶۳
تری‌یدوتیرونین آزاد	-۰/۶۸۷۲	۰/۰۰۳۳*
تیروکسین تام	-۰/۸۷۹۵	<۰/۰۰۱*
تیروکسین آزاد	-۰/۷۷۹۳	۰/۰۰۰٤*
هورمون محرک تیروئیدی	۰/۷۳۱۲	۰/۰۰۱۳*

هر پارامتر در ١٦ سر موش صحرایی (مجموع گروه شاهد و تیروتوکسیکوز) بررسی شد. *سطح معنی‌داری P<۰/۰۵

اثر تیروتوکسیکوز بر بیان ژن آنزیم‌های تولیدکننده H_2S

تیروتوکسیکوز موجب کاهش ٦٢ درصدی (P<۰/۰۰۱) بیان CSE (۰/۳۸۵ در مقابل ۱ برابر) و افزایش ١١٦ درصدی (P=۰/۰۱۳) بیان ژن CBS (۲/١٦ در مقابل ۱ برابر) در بافت چربی موش‌های صحرایی با تیروتوکسیکوز نسبت به گروه شاهد گردید. همچنین همان‌طور که در نمودار ۲ قابل مشاهده است تیروتوکسیکوز تاثیری بر بیان ژن 3-MST در بافت چربی نداشت.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]



نمودار ۲- اثر تیروتوکسیکوز بر بیان ژن آنزیم‌های تولیدکننده سولفید هیدرروژن شامل CSE (الف)، CBS (ب) و 3-MST (ج) در بافت چربی. یافته‌ها به‌صورت میانگین± انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند. * مقدار P کمتر از ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۸ سر می‌باشد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار نشان داد که تیروتوکسیکوز منجر به کاهش سطح H_2S در بافت چربی اپیدیدیمال در موش صحرایی می‌گردد. این کاهش همراه با کاهش معنی‌دار بیان ژن CSE و افزایش معنی‌دار بیان ژن CBS در بافت چربی موش‌های صحرای با تیروتوکسیکوز نسبت به گروه شاهد بود.

در این مطالعه، مصرف ۲۱ روز داروی لووتیروکسین منجر به ایجاد تیروتوکسیکوز گردید که با افزایش سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و کاهش سطح سرمی هورمون محرک تیروئیدی همراه بود. میزان دریافت روزانه دارو توسط هر موش صحرایی با توجه به میانگین آب مصرفی (حدود ٤٠ میلی‌لیتر در روز) و دوز داروی حل شده در آب (۱۲میلی‌گرم در لیتر)، حدود ٤٨٠ میکروگرم (حدود ۲۰۰ میکروگرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن موش صحرایی) بود. دوز مورد استفاده برای ایجاد پرکاری تیروئیدی و تیروتوکسیکوز بسیار وسیع می‌باشد و بین ۱۰ تا ٦٠٠ میکروگرم در هر ۱۰۰ گرم وزن بدن متغییر است. گزارش شده است که از دوزهای بالا (۱۲ و ۳٦ میلی‌گرم در لیتر) برای ایجاد پرکاری تیروئیدی شدید یا تیروتوکسیکوز استفاده می‌گردد.[۲۱-۲٤]

در مطالعه‌ی حاضر، تیروتوکسیکوز تاثیری بر وزن بدن موش‌های صحرایی در مدت ۳ هفته نداشت ولی منجر به افزایش معنی‌دار میزان مصرف آب و غذا گردید. هم‌جهت با مطالعه‌ی حاضر، عدم تغییر وزن در موش‌های صحرایی با تیروتوکسیکوز گزارش شده است.[۱۷،۱۸،۲۵] همچنین، مشابه با مطالعه‌ی حاضر، افزایش دریافت غذا و مصرف آب در موش‌های صحرایی با تیروتوکسیکوز گزارش شده است.[۲٦،۲۷] از سوی دیگر، نتایج ناهمسو با این مطالعه از جمله کاهش وزن بدن به دنبال مصرف لووتیروکسین در موش‌های صحرایی نیز گزارش شده است.[۲۷،۲۸] تیروتوکسیکوز منجر به افزایش اشتها و افزایش مصرف غذا[۲۹] و همچنین افزایش متابولیسم می‌گردد.[۳۰] تجویز محیطی و مرکزی هورمون تیروئید باعث افزایش ۲ و ٤ برابری مصرف غذا با تاثیر در سطح هیپوتالاموس بدون اثر بر متابولیسم می‌شود.[۲۹] همچنین در مدل‌های تیروتوکسیکوز، سطح لپتین و یا حساسیت مرکز سیری به لپتین کاهش می‌یابد که یکی از دلایل افزایش مصرف غذا در موش‌ها می‌باشد.[۳۱] بنابراین در مطالعه‌ی حاضر به نظر می‌رسد که افزایش مصرف غذا، ساز و کاری جبرانی برای افزایش متابولیسم در موش بوده و در نتیجه مانع کاهش وزن شده است. در تأیید نتایج حاضر گزارش شده است که تیروتوکسیکوز در ٥ الی ۱۰ درصد موارد با کاهش وزن همراه نمی‌باشد که نشان‌دهنده‌ی غلبه‌ی مصرف بالاتر غذا بر متابولیسم افزایش یافته می‌باشد.[۳۲]

در مطالعه‌ی حاضر، سطح H_2S در سرم و بافت چربی گروه شاهد به ترتیب ۱/٦±۲٥/۷ و ۱/۸±۱٥/۳ میکرومول در لیتر بود که با مطالعات مشابه گذشته که از روش متیلن بلو برای اندازه‌گیری سطح H_2S استفاده کرده‌اند، هم‌خوانی دارد. به این صورت که در اکثر مطالعات انجام شده بر روی موش صحرایی، سطح سرمی و بافتی H_2S در محدوده‌ی بین ۱۰ تا ۳۰۰ میکرومولار گزارش شده است و نتایج این مطالعه نیز در همین محدوده قرار می‌گیرد.[۳٥-۳۳] نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز ۲۱ روز لووتیروکسین منجر به کاهش سطح H_2S سرمی و همچنین سطح H_2S بافت چربی می‌شود. تنها یک مطالعه به بررسی اثر تیروتوکسیکوز بر سطح سرمی H_2S پرداخته است که مخالف مطالعه‌ی حاضر، تاثیری بر سطح سرمی H_2S نداشت که می‌تواند به علت تفاوت در دوز دارو (۲۰۰ میکروگرم با ازای هر کیلوگرم وزن موش صحرایی) و طول مدت مطالعه (١٤ روز) باشد.[۳٦] همچنین با توجه به اطلاعات ما مطالعه‌ای در مورد اثر تیروتوکسیکوز بر سطح H_2S بافت چربی انجام نشده است ولی کاهش سطح H_2S به دنبال تیروتوکسیکوز در سایر بافت‌ها از جمله بافت قلبی در موش صحرایی[۳۷] و بافت کبد در موش سوری[۷] گزارش شده است. سطح بالای فرم آزاد تیروکسین و تری‌یدوتیرونین باعث کاهش سطح پیش‌سازهای H_2S شامل هوموسیستئین[i] و سیستئین[ii] می‌گردد.[۳۸] علاوه بر این، گزارش شده است که هورمون های تیروئیدی متابولیسم اسید آمینه سولفوردار را تحت تاثیر قرار می‌دهند که می‌تواند منجر به کاهش تولید H_2S گردد.[۳۹]

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در بافت چربی موش‌های صحرایی با تیروتوکسیکوز، بیان ژن CSE پایین‌تر و بیان ژن CBS بالاتر از گروه شاهد بود و تیروتوکسیکوز تاثیری بر بیان ژن 3-MST در بافت چربی موش‌های صحرایی نداشت. از آنجا که ژن‌های تولیدکننده‌ی H_2S دارای محل اتصال و پذیرش برای

i-Homocysteine
ii- Cysteine

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]

هورمون‌های تیروئیدی هستند، تغییرات در بیان ژن CSB، CSE و 3-MST در تیروتوکسیکوز محتمل به نظر می‌رسد.[۷] مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ژن‌های کد کننده‌ی آنزیم‌های تولیدکننده‌ی H_2S بسته به نوع بافت، دارای بیان متفاوتی هستند.[۹] هر دو ژن CBS و CSE در سطح mRNA در بافت چربی شناسایی شده‌اند ولی گزارش شده است که مهارکننده‌های CSE، منجر به کاهش تولید بیش از ۸۰ درصد H_2S در بافت چربی می‌گردد که نشان‌دهنده نقش اصلی CSE در تولید H_2S در بافت چربی می‌باشد.[۱۱] بنابراین علت کاهش ۳۰ درصدی در سطح H_2S در بافت چربی در مطالعه‌ی حاضر می‌تواند ناشی از کاهش ۶۲ درصدی در میزان بیان ژن CSE باشد.

نتایج این مطالعه نشان‌دهنده‌ی کاهش بیان ژن CSE همراه با افزایش بیان ژن CBS در بافت چربی بود. به نظر می‌رسد، آنزیم‌های تولیدکننده‌ی H_2S دارای اثرات تنظیمی بر روی هم باشند به‌طوری که کاهش بیان CSE در قلب موش‌های صحرایی منجر به افزایش بیان CBS می‌گردد و بیانگر بازخورد منفی بین CBS و CSE می باشد.[۴۰] الگوی مشابهی نیز در بافت کبدی به‌دنبال تیروتوکسیکوز گزارش شده است. همچنین پیشنهاد شده است که تغییرات آنزیم‌های تولیدکننده H_2S در خلاف جهت هم، می‌تواند ناشی از اثرات جبرانی این ژن‌ها بر روی یکدیگر باشد به‌طوری که افزایش بیان ژن 3-MST تا حدی در جهت جبران کاهش بیان ژن CSE در قلب موش صحرایی باشد.[۱۴،۴۱]

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود که باید مورد توجه قرار بگیرد. یکی از محدودیت‌های اصلی این مطالعه، عدم اندازه‌گیری بیان ژن‌های کدکننده‌ی آنزیم‌های تولیدکننده‌ی H_2S در فاصله زمانی بین شروع تجویز داروی لووتیروکسین تا انتهای مطالعه بود؛ چرا که ممکن است اثر تیروتوکسیکوز بر بیان این ژن‌ها، وابسته به زمان باشد. همچنین در این مطالعه، اندازه‌گیری وزن بافت چربی انجام نشد که به نظر می‌رسد در تفسیر نتایج داده‌های حاصل از عدم تغییر وزن بدن کمک‌کننده باشد.

نتیجه‌گیری

تیروتوکسیکوز در موش صحرایی، سطح H_2S در سرم و بافت چربی را کاهش داد که این اثر می‌تواند ناشی از کاهش بیان ژن CSE در بافت چربی باشد. به نظر می‌رسد کاهش سطح سرمی H_2S و کاهش سطح H_2S بافت چربی در پاتوفیزیولوژی تیروتوکسیکوز نقش داشته باشد که برای تأیید این مسیر نیاز به بررسی‌های بیشتری وجود دارد.

سپاسگزاری: نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مساعدت و همکاری مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در انجام این پژوهش ابراز می‌دارند. این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران با شماره گرنت ۵-۱۵۶۲۲ انجام شده است.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet 2016; 388: 906-18.
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol 2018; 14: 301-16.
3. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 99: 923-31.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2002; 87: 489-99.
5. Sajjadi-Jazi SM, Sharifi F, Varmaghani M, Meybodi HA, Farzadfar F, Larijani B. Epidemiology of hyperthyroidism in Iran: a systematic review and meta-analysis. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders 2018; 17: 345-55.
6. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. Methodist Debakey Cardiovasc J 2017; 13: 55-9.
7. Hine C, Kim HJ, Zhu Y, Harputlugil E, Longchamp A, Matos MS, et al. Hypothalamic-Pituitary Axis Regulates Hydrogen Sulfide Production. Cell Metab 2017; 25: 1320-33.e5.
8. Zheng F, Han J, Lu H, Cui C, Yang J, Cui Q, et al. Cystathionine beta synthase-hydrogen sulfide system in paraventricular nucleus reduced high fatty diet induced obesity and insulin resistance by brain-adipose axis. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2018; 1864: 3281-91.
9. Gheibi S, Jeddi S, Kashfi K, Ghasemi A. Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H2S: Implications in hypertension. Biochem Pharmacol 2018; 149: 42-59.
10. Bełtowski J, Jamroz-Wiśniewska A. Hydrogen Sulfide in the Adipose Tissue-Physiology, Pathology and a Target for Pharmacotherapy. Molecules 2016; 22: 63.
11. Feng X, Chen Y, Zhao J, Tang C, Jiang Z, Geng B. Hydrogen sulfide from adipose tissue is a novel insulin

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]

resistance regulator. Biochem Biophys Res Commun 2009; 380: 153-9.
12. Katsouda A, Szabo C, Papapetropoulos A. Reduced adipose tissue H2S in obesity. Pharmacol Res 2018; 128: 190-9.
13. Zhu XY, Gu H, Ni X. Hydrogen sulfide in the endocrine and reproductive systems. Expert Rev Clin Pharmacol 2011; 4: 75-82.
14. Jeddi S, Gholami H, Gheibi S, Kashfi K, Ghasemi A. Altered gene expression of hydrogen sulfide-producing enzymes in the liver and muscles tissues of hyperthyroid rats. J Cell Physiol 2019; 234: 17937-45.
15. Obregon MJ. Adipose tissues and thyroid hormones. Front Physiol 2014; 5: 479.
16. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. European Journal of Endocrinology 2014; 171: R137-52.
17. Zaman J, Jeddi S, Ghasemi A. The effects of ischemic postconditioning on myocardial function and nitric oxide metabolites following ischemia-reperfusion in hyperthyroid rats. Korean J Physiol Pharmacol 2014; 18: 481-7.
18. Zaman J, Jeddi S, Daneshpour MS, Zarkesh M, Daneshian Z, Ghasemi A. Ischemic postconditioning provides cardioprotective and antiapoptotic effects against ischemia–reperfusion injury through iNOS inhibition in hyperthyroid rats. Gene 2015; 570: 185-90.
19. Gholami H, Jeddi S, Zadeh-Vakili A, Farrokhfall K, Rouhollah F, Zarkesh M, et al. Transient Congenital Hypothyroidism Alters Gene Expression of Glucose Transporters and Impairs Glucose Sensing Apparatus in Young and Aged Offspring Rats. Cellular Physiology and Biochemistry 2017; 43: 2338-52.
20. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. Int J Endocrinol Metab 2012; 10: 486-9.
21. Redei EE, Solberg LC, Kluczynski JM, Pare WP. Paradoxical hormonal and behavioral responses to hypothyroid and hyperthyroid states in the Wistar-Kyoto rat. Neuropsychopharmacology 2001; 24: 632-9.
22. Jena S, Dandapat J, Chainy GB. Curcumin differentially regulates the expression of superoxide dismutase in cerebral cortex and cerebellum of L-thyroxine (T(4))-induced hyperthyroid rat brain. Neurol Sci 2013; 34: 505-10.
23. Araujo AS, Schenkel P, Enzveiler AT, Fernandes TR, Partata WA, Llesuy S, et al. The role of redox signaling in cardiac hypertrophy induced by experimental hyperthyroidism. J Mol Endocrinol 2008; 41: 423-30.
24. Moulakakis KG, Poulakou MV, Paraskevas KI, Dontas I, Vlachos IS, Sokolis DP, et al. Hyperthyroidism is associated with increased aortic oxidative DNA damage in a rat model. In Vivo 2007; 21: 1021-6.
25. Calvino C, Souza LL, Costa-e-Sousa RH, Almeida NA, Trevenzoli IH, Pazos-Moura CC. Hypothyroidism reduces ObRb-STAT3 leptin signalling in the hypothalamus and pituitary of rats associated with resistance to leptin acute anorectic action. The Journal of Endocrinology 2012; 215: 129-35.
26. Gonzalez CR, Martinez de Morentin PB, Martinez-Sanchez N, Gomez-Diaz C, Lage R, Varela L, et al. Hyperthyroidism differentially regulates neuropeptide S system in the rat brain. Brain Res 2012; 1450: 40-8.
27. Varela L, Martinez-Sanchez N, Gallego R, Vazquez MJ, Roa J, Gandara M, et al. Hypothalamic mTOR pathway mediates thyroid hormone-induced hyperphagia in hyperthyroidism. J Pathol 2012; 227: 209-22.
28. Ai J, Zarifkar A, Takhshid M, Alavi J, Moradzadeh M. The effect of thyroid activity on adult rat spermatogenesis. Iranian Journal of Veterinary Research 2007; 8: 155-60.
29. Kong WM, Martin NM, Smith KL, Gardiner JV, Connoley IP, Stephens DA, et al. Triiodothyronine stimulates food intake via the hypothalamic ventromedial nucleus independent of changes in energy expenditure. Endocrinology 2004; 145: 5252-8.
30. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. Thyroid 2007; 17: 413-9.
31. Dutta P, Bhansali A, Walia R, Khandelwal N, Das S, Masoodi SR. Weight homeostasis & its modulators in hyperthyroidism before and after treatment with carbimazole. Indian J Med Res 2012; 136: 242-8.
32. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 233-9.
33. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. EMBO J 2001; 20: 6008-16.
34. Yang G, Wu L, Bryan S, Khaper N, Mani S, Wang R. Cystathionine gamma-lyase deficiency and overproliferation of smooth muscle cells. Cardiovasc Res 2010; 86: 487-95.
35. Olson KR. Is hydrogen sulfide a circulating "gasotransmitter" in vertebrate blood? Biochim Biophys Acta 2009; 1787: 856-63.
36. Nechiporuk V, Zaichko N, Korda capital Em C, Melnyk A, Koloshko O. SULPHUR-CONTAINING AMINO ACIDS METABOLISM IN EXPERIMENTAL HYPER- AND HYPOTHYROIDISM IN RATS. Georgian Med News 2017; 271: 96-102.
37. Liu M, Li Z, Liang B, Li L, Liu S, Tan W, et al. Hydrogen sulfide ameliorates rat myocardial fibrosis induced by thyroxine through PI3K/AKT signaling pathway. Endocr J 2018; 65: 769-81.
38. Saleh AAS. Lipid profile and levels of homocysteine and total antioxidant capacity in plasma of rats with experimental thyroid disorders. The Journal of Basic & Applied Zoology 2015; 72: 173-8.
39. Mustafa AK, Sikka G, Gazi SK, Steppan J, Jung SM, Bhunia AK, et al. Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulfhydrates potassium channels. Circ Res 2011; 109: 1259-68.
40. Nandi SS, Mishra PK. H2S and homocysteine control a novel feedback regulation of cystathionine beta synthase and cystathionine gamma lyase in cardiomyocytes. Sci Rep 2017; 7: 3639.
41. Li N, Wang MJ, Jin S, Bai YD, Hou CL, Ma FF, et al. The H2S Donor NaHS Changes the Expression Pattern of H2S-Producing Enzymes after Myocardial Infarction. Oxid Med Cell Longev 2016; 2016: 6492469.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]

Original Article

Effect of Thyrotoxicosis on Gene Expression of Hydrogen Sulfide-producing Enzymes in Epididymal Adipose Tissue of Male Rats

Jeddi S, Gholami H, Ghasemi A

Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

Received: 12/06/2019 **Accepted**: 19/08/2019

Abstract

Introduction: Thyroid hormones are involved in the regulation of hydrogen sulfide (H_2S) biosynthesis. The aim of this study is to determine effects of thyrotoxicosis on H_2S levels and mRNA expression of cystathionine-β-synthase (CBS), cystathionine-γ-lyase (CSE) and 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST) in the adipose tissue of rat. Materials and Methods: Male rats were divided into the control (n=8) and thyrotoxicosis groups (n=8). Thyrotoxicosis was induced by adding L-thyroxine (12 mg/L) in drinking water for 21 days. Serum levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), total T3 (TT3), and total thyroxine (TT4) as well as thyroid stimulating hormone (TSH) were measured on day 21. H_2S concentrations in serum and epididymal adipose tissue, as well as mRNA expressions of CBS, CSE, and 3-MST in epididymal adipose tissue were measured on day 21. Results: Serum levels of FT3, FT4, TT3 and TT4 were significantly higher, whereas TSH level was significantly lower in rats with thyrotoxicosis. Compared to controls, H_2S levels (μmol/L) were lower in serum (43%, P<0.001) and epididymal adipose tissue (30% P=0.044) of rats with thyrotoxicosis. Thyrotoxicosis decreased mRNA expression of CSE (62%, P<0.001) and increased mRNA expression of CBS (116%, P=0.013) but not 3-MST in the epididymal adipose tissue. Conclusions: Thyrotoxicosis decreased H_2S levels in the serum and epididymal adipose tissue, an effect which can be due to decreased mRNA expression of CSE. Decreased serum and adipose tissue levels of H_2S may contribute to the pathophysiology of thyrotoxicosis.

Keywords: Adipose tissue, Hydrogen sulfide, Thyrotoxicosis, Thyroid hormones, Gene expression male rats

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.2.4.6]