

Harmine Protects Cadmium-induced Hypertension in Mice Model Through Inhibition of Oxidative Stress and Improvement of Vascular Remodeling

Youlan GONG 1 #, Yamin ZHAO 2 #, Zhenzhen HAO 3 * & Jie YANG 4 *

¹ Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

² Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

³ Blood Purification Center, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

⁴ Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

SUMMARY. The present study investigated the effect of harmine on hypertension, oxidative stress and vascular remodeling induced by cadmium (Cd) in mice. The results demonstrated that harmine treatment of the mice effectively reversed the Cd-induced increase in systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial pressure. Moreover, treatment with harmine inhibited the Cd-induced vascular responsiveness impairment in dose-dependent manner. Treatment of the mice with harmine significantly ($p < 0.05$) elevated eNOS level and suppressed the expression of iNOS. Harmine treatment of the Cd exposed mice reduced the level of nitrate/nitrite in urine samples and decreased the Cd-induced increase in thickness of thoracic aorta wall. The Cd-induced decrease in ratio of circumferential extension of the mice thoracic aorta was also effectively attenuated on treatment with harmine. Treatment of the Cd-exposed mice with harmine inhibited the increase in level of MMP-2 and MMP-9 in dose-dependent manner. Administration of harmine reversed the Cd-induced increase in production of O_2N^- and decrease in GSH level in mice. Treatment of the Cd exposed mice with harmine suppressed the increase in MDA level in cardiac and kidney tissues. Harmine treatment also inhibited the Cd-induced increase in level of protein carbonyl in mice plasma in dose-dependent manner. In summary, the present study demonstrates that harmine treatment exhibits protective effect on Cd induced hypertension in mice through regulation of arterial stiffness, vascular remodeling and oxidative response. Therefore, harmine treatment protects against cadmium-induced hypertension in mice model through inhibition of oxidative stress and improvement of vascular remodeling.

RESUMEN. El presente estudio investigó el efecto de la harmina sobre la hipertensión, el estrés oxidativo y la remodelación vascular inducida por cadmio (Cd) en ratones. Los resultados demostraron que el tratamiento con harmina de los ratones revirtió eficazmente el aumento inducido por el Cd en la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la presión arterial media. Además, el tratamiento con harmina inhibió el deterioro de la capacidad de respuesta vascular inducido por el Cd de manera dependiente de la dosis. El tratamiento de los ratones con harmina elevó significativamente ($p < 0,05$) el nivel de eNOS y suprimió la expresión de iNOS. El tratamiento con harmina de los ratones expuestos al Cd redujo el nivel de nitrato/nitrito en las muestras de orina y disminuyó el aumento inducido por el Cd en el grosor de la pared de la aorta torácica. La disminución inducida por Cd en la proporción de extensión circunferencial de la aorta torácica de los ratones también se atenuó eficazmente con el tratamiento con harmina. El tratamiento de los ratones expuestos a Cd con harmina inhibió el aumento en el nivel de MMP-2 y MMP-9 de manera dependiente de la dosis. La administración de harmina revirtió el aumento inducido por Cd en la producción de O_2N^- y la disminución en el nivel de GSH en ratones. El tratamiento de los ratones expuestos a Cd con harmina suprimió el aumento del nivel de MDA en los tejidos cardíacos y renales. El tratamiento con harmina también inhibió el aumento inducido por Cd en el nivel de proteína carbonilo en plasma de ratones de manera dosis dependiente. En resumen, el presente estudio demuestra que el tratamiento con harmina exhibe un efecto protector sobre la hipertensión inducida por Cd en ratones a través de la regulación de la rigidez arterial, la remodelación vascular y la respuesta oxidativa. Por lo tanto, el tratamiento con harmina protege contra la hipertensión inducida por cadmio en modelos de ratones mediante la inhibición del estrés oxidativo y la mejora de la remodelación vascular.

KEY WORDS: blood pressure, cadmium, harmine, hypertension, oxidative stress.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: 18903121471@163.com

Youlan Gong and Yamin Zhao contributed equally to the work.