



Artikel - Deutsche Übersetzung durch Nakurapie Online GmbH (Keine Haftung für Fehler)

Ferninfrarot verbessert Pb-induzierte Nierentoxizität durch spannungsgesteuerten Kalziumkanal-vermittelten Kalziumeinstrom

Chin-Meng Ko 1, Chee-Kin Then 2, Yu-Ming Kuo 1, Yen-Kuang Lin 3* und Shing-Chuan Shen 1,4,5*

1 Graduate Institute of Medical Sciences, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei 11031, Taiwan; d119104004@tmu.edu.tw (C.-M.K.); m120107020@tmu.edu.tw (Y.-M.K.)

2 Abteilung für Radioonkologie, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei City 23561, Taiwan; b101100141@tmu.edu.tw

3 Graduierteninstitut für Leichtathletik und Trainerwissenschaft, National Taiwan Sport University, Taoyuan 33301, Taiwan

4 Abteilung für Dermatologie, School of Medicine, Taipei Medical University, Taipei 11031, Taiwan

5 Internationaler Master und Ph.D. Programm in Medizin, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei 11031, Taiwan * Korrespondenz: robbinlin@ntsu.edu.tw (Y.-K.L.); scshen@tmu.edu.tw (S.-C.S.); Tel.: +886-3-328-3201 (Y.-K.L.); +886-2-2736-1661 (S.-C.S.); Fax: +886-2-2377-8620 (S.-C.S.)

Zitat: Ko, C.-M.; Dann, C.-K.; Kuo, Y.-M.; Lin, Y.-K.; Shen, S.-C. Ferninfrarot verbessert Pb-induzierte Nierentoxizität durch spannungsgesteuerten Kalziumkanal-vermittelten Kalziumeinstrom. *Int. J. Mol. Wissenschaft.* 2023, 24, 15828. <https://doi.org/10.3390/ijms242115828>

Wissenschaftlicher Herausgeber:
Manochoer Soleimani

Eingegangen: 25. September 2023.
Überarbeitet: 24. Oktober 2023.
Angenommen: 26. Oktober 2023.
Veröffentlicht: 31. Oktober 2023



Urheberrecht: © 2023 bei den
Autoren. Li-censee MDPI, Basel,
Schweiz.

Bei diesem Artikel handelt es sich um einen Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen und Konditionen verbreitet wird. Bedingungen der Creative Commons Lizenz zur Urheberrechtsverwertung (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Deutsche Übersetzung durch die
Nakurapie Online GmbH (Keine
Haftung für Fehler)

Zusammenfassung: Ferninfrarot (FIR), das sich durch seine spezifischen elektromagnetischen Wellenlängen auszeichnet, hat sich als ergänzende therapeutische Strategie für verschiedene Krankheiten herauskristallisiert, insbesondere bei der Verbesserung von Symptomen, die mit Nierenerkrankungen einhergehen. Obwohl bestätigt wurde, dass FIR antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften besitzt, bleiben die komplizierten zellulären Mechanismen, durch die FIR die durch Blei (Pb) induzierte Nephrotoxizität mildert, rätselhaft. In dieser Studie untersuchten wir die Auswirkungen von FIR auf Pb-induzierte Nierenschäden mithilfe von In-vitro- und In-vivo-Ansätzen. NRK52E-Rattennierenzellen, die Pb ausgesetzt waren, wurden anschließend mit durch Keramik erzeugtem FIR im Bereich von 9–14 μm behandelt. Die Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) ermöglichte die quantitative Bestimmung der Pb-Konzentration, während die proteomische Profilierung komplizierte zelluläre Reaktionen aufklärte. Bei In-vivo-Untersuchungen wurden Wistar-Ratten verwendet, die 15 Wochen lang chronisch Bleiacetat (PbAc) bei 6 g/L in ihrem Trinkwasser ausgesetzt waren, mit oder ohne gleichzeitige FIR-Intervention. Unsere Ergebnisse zeigten, dass FIR den spannungsgesteuerten Kalziumkanal, den spannungsabhängigen L-Typ, die Alpha-1D-Untereinheit (CaV1.3) und das myristoylierte Alanin-reiche C-Kinase-Substrat (MARCKS) hochregulierte ($p < 0,05$), was zu einem erhöhten Kalziumeinstrom führte ($p < 0,01$), die Förderung der mitochondrialen Aktivität und eine erhöhte ATP-Produktion. Darüber hinaus unterdrückte die FIR-Intervention wirksam die ROS-Produktion und milderte gleichzeitig den Pb-induzierten Zelltod. Bemerkenswert ist, dass Ratten, die FIR ausgesetzt waren, im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant verringerte Pb-Blutspiegel (30 vs. 71 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,01$), eine abgeschwächte Pb-induzierte Glomerulosklerose und eine erhöhte Pb-Ausscheidung aufwiesen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass FIR die Fähigkeit besitzt, Pb-induzierter Nephrotoxizität entgegenzuwirken, indem es den Kalziumeinstrom moduliert und die Mitochondrienfunktion optimiert. Insgesamt unterstützen unsere Daten FIR als neuartigen therapeutischen Weg für die Pb-Toxizität in den Nieren.

Schlüsselwörter: Ferninfrarot (FIR); Zellschutz; Toxizität von Blei (Pb); Nephrotoxizität; spannungsgesteuert; Kalziumkanal (VGCC); Kalziumeinstrom

1. Einleitung

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) stellen weltweit ein wachsendes Problem der öffentlichen Gesundheit dar, das durch eingeschränkte Nierenfunktion und erhöhte Sterblichkeitsraten gekennzeichnet ist [1]. Insbesondere wurde die Exposition gegenüber Blei (Pb) als Risikofaktor im Zusammenhang mit Nierenfunktionsstörungen identifiziert [2,3]. Eine durch Pb verursachte Nierenschädigung beeinträchtigt die Nierenfunktion durch verschiedene Mechanismen, darunter erhöhter oxidativer Stress, der durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die Hemmung von Antioxidationsenzymen, schwere Entzündungen, mitochondriale Dysfunktion und ATP-Depletion verursacht wird, und führt letztendlich dazu zum Nierenzelltod führen [4–7]. Darüber hinaus stört Pb

Kalziumhomöostase, was weiter zur Pb-induzierten Zytotoxizität beiträgt [8,9]. In pharmakokinetischen Studien wurde beobachtet, dass Änderungen der Calciumkonzentration einen erheblichen Einfluss auf die Aufnahme von Pb haben [10], was auf eine umgekehrte Beziehung zwischen den Konzentrationen von Calcium und Pb im Körper hinweist. Die konkurrierende Wechselwirkung zwischen Calcium und Pb könnte auf ihre ähnlichen ionischen Eigenschaften, die gemeinsame Nutzung von Ionenkanälen und die Konkurrenz um Bindungsstellen zurückzuführen sein [11]. Diese Eigenschaften tragen zusammen zur Verringerung der intrazellulären Pb-Konzentration bei, wenn Kalzium in höheren Konzentrationen vorhanden ist. Eine frühere Studie zeigte, dass Pb die Funktion von Kalziumkanälen beeinträchtigen kann, indem es deren Struktur durch Bindung an Kalziumbindungsstellen oder oxidativ-reduktive Modifikationen verändert, was zum Absterben neuronaler Zellen führt [12]. Obwohl Einzelheiten des Mechanismus in den Nieren noch unklar sind, ist es offensichtlich, dass Pb-induzierte nephrotoxische Reaktionen in engem Zusammenhang mit Kalziumstörungen stehen könnten [10].

Ferninfrarotstrahlung (FIR) ist eine neuartige Intervention bei CKD [13,14]. Die FIR-Exposition zeigte positive Wirkungen wie die Verbesserung der Gefäßzustände, einschließlich der Steigerung des arteriellen Blutflusses und der peripheren Blutzirkulation [15], die Senkung des Blutdrucks, die Förderung der Kapillardilatation [16], die Förderung der Gewebeheilung [17–19] und den Schutz der Zellen vor Schaden [20–22]. FIR-Strahlung ist eine unsichtbare elektromagnetische Welle im Bereich von 3 bis 1000 μm [23], die ihre Wirkung über thermische und nicht-thermische Mechanismen entfaltet. Trotz der bekannten schützenden Wirkung der FIR-Strahlung bei Komplikationen einer chronischen Nierenerkrankung [24] ist die

Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen im Nierengewebe bleiben unklar.

Interessanterweise deuteten frühere Studien darauf hin, dass elektromagnetische Strahlung modulieren kann.

späte Calciumkonzentrationen durch Beeinflussung der Öffnung von Calciumkanälen und Förderung des Calciumeinstroms [25–27]. Beispielsweise berichteten Li et al., dass Terahertzwellen die Durchlässigkeit von spannungsgesteuerten Kalziumkanälen (VGCCs) erhöhten und dadurch den Kalziumfluss durch die Zellen regulierten [28]. Diese Studien ergaben, dass elektromagnetische Strahlung die Kalziumkonzentration beeinflussen kann. Als eine Art elektromagnetischer Strahlung reguliert FIR auch den intrazellulären Kalziumspiegel. Es wurde gezeigt, dass FIR die Produktion von Stickoxid (NO) steigert, indem es eine Signalachse aktiviert, die intrazelluläre Calciummobilisierung, Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMKII)-Aktivierung und endotheliale NO-Synthase (eNOS)-Ser1179-Phosphorylierung bei Rindern umfasst Aortenendothelzellen [29]. Darüber hinaus fanden Hsu et al. heraus, dass FIR-Strahlung die Betazell-Insulinsekretion bei diabetischen Mäusen förderte, was mit der Aktivierung des $\text{CaV}1.2$ VGCC zusammenhängt [22].

Angesichts des Zusammenhangs zwischen Pb-induzierten toxischen Reaktionen und Störungen der Cal-

Da die Calciumhomöostase sowie die Fähigkeit elektromagnetischer Strahlung, die Calciumkonzentration zu modulieren, untersucht wurde, wurde die Hypothese aufgestellt, dass FIR-Strahlung das Potenzial haben könnte, die Pb-induzierte Zytotoxizität in den Nieren zu verbessern. Ziel dieser Studie war es daher, den möglichen Weg zu untersuchen, über den FIR-Strahlung Schutzwirkungen gegen Pb-induzierte Nephrotoxizität ausübt. Unsere Ergebnisse zeigten, dass FIR-Strahlung die Expression von VGCCs erhöhte, was zu einem Calciumeinstrom und einer intrazellulären Pb-Reduktion führte. Dies liefert Hinweise darauf, dass FIR-Strahlung die Pb-induzierte Nephrotoxizität verbessert, indem sie den Calciumeinstrom über die Aktivierung von VGCCs reguliert.

2. Ergebnisse

2.1. Die Exposition mit FIR reduzierte die Pb-induzierte Zytotoxizität in proximalen Nierentubuluszellen, um festzustellen, ob FIR die proximalen Nierentubuluszellen vor Pb-induzierter Toxizität schützt.

Um festzustellen, ob FIR die proximalen Tubuluszellen der Niere vor Pb-induzierter Toxizität schützt, wurden NRK52E-Zellen, die mit PbAc vorbehandelt waren, mit FIR behandelt. Die morphologischen Veränderungen der Zellen wurden beobachtet und die Lebensfähigkeit der Zellen wurde mit einem MTT-Assay bestimmt. Wie in Abbildung 1A gezeigt, wies die Pb-Gruppe beobachtbare apoptotische Körper und zelluläre Vakuolisierung auf (in Tafel g), während in der Pb + FIR-Gruppe diese Phänomene nicht mehr auftraten. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass FIR eine schützende Wirkung gegen die Pb-induzierte Toxizität haben könnte. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigte ein MTT-Test (Abbildung 1B), dass 200 μM PbAc die Lebensfähigkeit von NRK52E-Zellen signifikant unterdrückte ($p < 0,001$). Die Unterdrückung wurde jedoch in der Pb + FIR-Gruppe verhindert ($p < 0,01$; Abbildung 1B).

Diese Ergebnisse unterstützen weiterhin die Schutzfunktion von FIR gegen Pb-induzierte Toxizität. Darüber hinaus förderte allein die FIR-Exposition die Proliferation von NRK52E-Zellen erheblich (Abbildung 1B, FIR-Gruppe). Interessanterweise war die erhöhte Zellproliferation in der FIR-Gruppe unabhängig von Veränderungen im Zellzyklus (Abbildung 1C). Darüber hinaus ergab ein Annexin V/Propidiumiodid (PI)-Assay, dass die Pb-Gruppe einen Anstieg der Zellapoptose um 26 % aufwies. Beim Vergleich der Pb + FIR-Gruppe mit der Pb-Gruppe stellten wir jedoch fest, dass der Prozentsatz apoptotischer Zellen auf 8 % reduziert war (Abbildung 1D,E). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass FIR eine schützende Wirkung gegen Pb-induzierten Zelltod hatte, was seine Rolle bei der Abschwächung der Pb-induzierten Toxizität weiter untermauert.

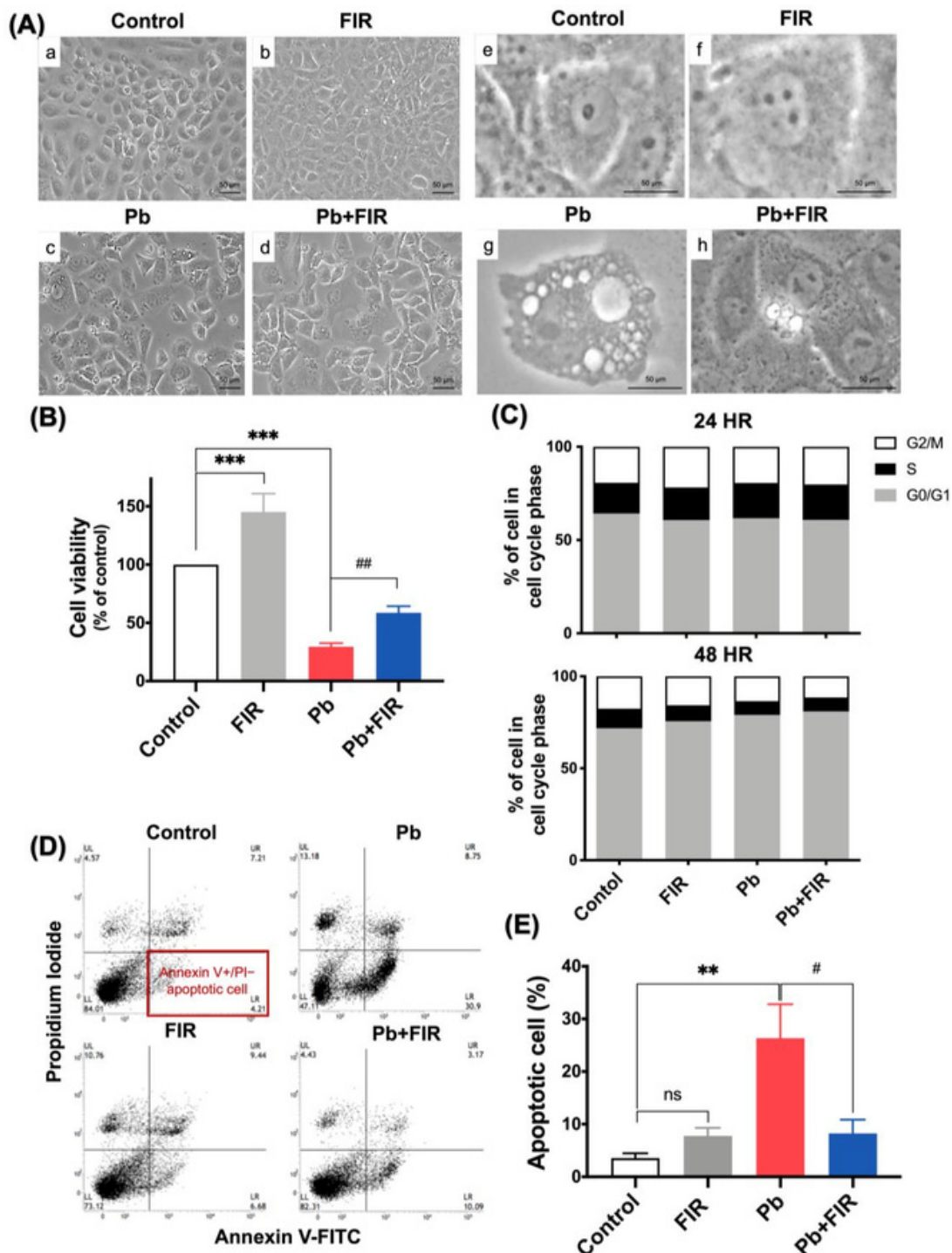


Abbildung 1. Die Exposition im fernen Infrarot (FIR) reduzierte den durch Blei (Pb) verursachten Zelltod. (A) Mikroskopische Beobachtungen von NRK52E-Zellen mit oder ohne 72-stündige FIR-Exposition, die Pb-induzierte Veränderungen in der Zellmorphologie zeigen. Tafeln (a–d): Vergrößerung ×40; Tafeln (e–h): Vergrößerung ×100. (B) Zelle

Die Lebensfähigkeit wurde mittels eines MTT-Assays beurteilt. Die Lebensfähigkeit der Kontrollgruppe wurde auf 100 % normalisiert. (C) Analyse von Zellzyklusveränderungen mittels Durchflusszytometrie, Überwachung des DNA-Gehalts von Zellen nach Pb-Behandlung mit oder ohne 24 und 48 Stunden FIR-Exposition. Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Veränderungen und die Zellen in jeder Zellzyklusphase wurden quantitativ durch Zählen der Zellzahl bewertet. (D,E) Apoptotische Zellen wurden durch AV/PI-Färbung bewertet und der Prozentsatz apoptotischer Zellen wurde mittels Durchflusszytometrie gemessen. Die Daten wurden aus drei unabhängigen Experimenten gesammelt und als Mittelwert \pm SD ausgedrückt. Statistische Signifikanz: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ im Vergleich zur Kontrolle; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ im Vergleich zur Pb-Gruppe; ns, nicht signifikant.

2.2. FIR-Exposition verringerte intrazelluläre Pb-Konzentrationen

Um die Schutzwirkung von FIR gegen Pb-Toxizität zu untersuchen, untersuchten wir, ob die Abnahme der Pb-induzierten Toxizität mit einer Verringerung der intrazellulären [Pb²⁺]-Spiegel zusammenhängt. Um dies zu untersuchen, verwendeten wir den Fluoreszenzfarbstoff Indo-1, um die Pb-Anreicherung in Zellen zu beurteilen. Die Fluoreszenz von Indo-1 wurde durch die Bindung an zytosolisches Pb in Zellen gelöscht, wie in Abbildung 2A gezeigt. Vor der Pb-Exposition wurden die Zellen mit Indo-1 vorbehandelt (linkes Bild) und der Grad der Fluoreszenzlöschung wurde als Indikator für die Pb-Aufnahme gemessen (rechtes Bild). Nach Zugabe der PbAc-Lösung nahm die Fluoreszenzintensität innerhalb von 2 Minuten allmählich ab und verschwand schnell zwischen 4 und 8 Minuten (Abbildungen S1 und S2 sowie Video S1), was auf den schnellen Eintritt von Pb in die Zellen hindeutet. Die Fluoreszenzintensität der Pb-Gruppe wurde innerhalb von 3 Stunden deutlich gelöscht, und die Pb-Gruppe wies von allen Gruppen die höchsten intrazellulären Pb-Konzentrationen auf (Abbildung 2B, Spur 2). Im Gegensatz dazu stellte die FIR-Exposition die Fluoreszenzreaktionen in den Gruppen Pb + FIR (Koexposition) und Pb + FIR (Nachexposition) deutlich wieder her (Abbildung 2B, Spuren 3 und 4), was darauf hindeutet, dass die FIR-Exposition die intrazellulären Pb-Konzentrationen wirksam reduzierte. Bemerkenswerterweise war die Fluoreszenzintensität der Pb + FIR-Gruppe (Koexposition) höher als die der Pb + FIR-Gruppe (Postexposition), was darauf hindeutet, dass die FIR-Exposition nicht nur die Pb-Ausscheidung fördern, sondern auch die Pb-Aufnahme beeinträchtigen könnte (Abbildung 2B, Spuren 3 und 4). Bei den quantitativen Ergebnissen (Abbildung 2C) wurde ein ähnlicher Trend beobachtet. Um den Beitrag der FIR-Exposition zur Förderung der Pb-Ausscheidung aus Zellen zu beurteilen, haben wir intrazelluläre und extrazelluläre Pb-Konzentrationen gemessen. Darüber hinaus wurde eine Basismessung (nach dem Waschen des restlichen Pb) durchgeführt, um zu bestätigen, dass der beobachtete Anstieg der Pb-Ausscheidung eine direkte Folge der FIR-Exposition war und nicht durch restliche Pb-Störungen im extrazellulären Medium beeinflusst wurde. Die Pb-Konzentrationen im Kulturmedium wurden bei 0 (Grundlinie) und 72 Stunden bestimmt. Die nach der Subtraktion erhaltenen Werte geben die Konzentration der Pb-Ausscheidung wieder. Die Pb-Gruppe ohne FIR-Exposition wies eine Pb-Ausscheidungskonzentration von 10,8 ppb auf, was auf eine natürliche Fähigkeit Pb-behandelter Zellen hinweist, eine kleine Menge Pb auszuschleiden. Allerdings stieg die Pb-Ausscheidung bei FIR-Exposition in der Pb + FIR-Gruppe deutlich auf 32,7 ppb ($p < 0,01$; Abbildung 2D). Darüber hinaus analysierten wir intrazelluläre Pb-Konzentrationen, die in der Pb + FIR-Gruppe (100 ppb) niedriger waren als in der Pb-Gruppe (121 ppb) (Abbildung 2E). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die FIR-Exposition die intrazellulären Pb-Spiegel senken kann, indem sie die Pb-Ausscheidung aus mit Pb behandelten Zellen fördert, was möglicherweise zu seiner Schutzwirkung gegen Pb-induzierte Toxizität beiträgt. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Schutzwirkung von FIR gegen Pb-Toxizität möglicherweise mit einer Verringerung der intrazellulären große [Pb²⁺]-Werte.

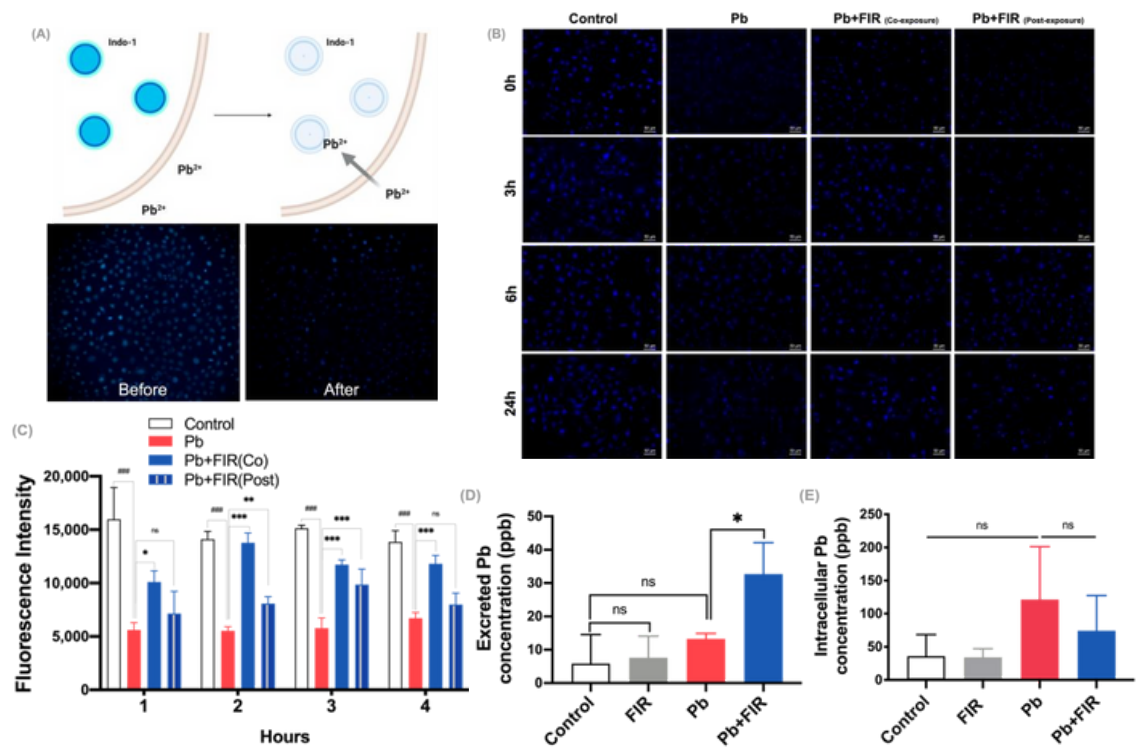


Abbildung 2. Die Exposition im fernen Infrarot (FIR) reduzierte die intrazellulären Bleikonzentrationen (Pb), indem es den Pb-Abfluss förderte. **(A)** Indo-1, ein Fluoreszenzfarbstoff, wurde als Werkzeug für den Pb-Nachweis in Zellen verwendet. Durch die Vorbehandlung der Zellen mit Indo-1 konnte die Fluoreszenz bei der Bindung mit Pb-Ionen gelöscht werden. **(B)** Fluoreszenzmikroskopische Bilder, die den intrazellulären Pb-Nachweis mittels Indo-1-Färbung von NRK52E-Zellen nach einer hochdosierten PbAc-Behandlung (400 μ M) mit oder ohne FIR-Exposition veranschaulichen. Kontrolle: unbehandelte Zellen; Pb: 400 μ M PbAc-Behandlung für 2 Stunden; Pb + FIR (Co-Exposition): 400 μ M PbAc-Behandlung für 2 Stunden bei gleichzeitiger FIR-Exposition; Pb + FIR (nach der Exposition): FIR-Exposition nach 2-stündiger Behandlung mit 400 μ M PbAc (Maßstabsbalken = 50 μ m). **(C)** Fluoreszenzintensitätsmessungen. **(D,E)** Bestimmung der Ausscheidung und Aufnahme von Pb-Konzentrationen in NRK52E-Zellen mittels ICP-MS. Mittelwert \pm SD von drei unabhängigen Experimenten. Statistische Signifikanz: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ im Vergleich zur Pb-Gruppe; ### $p < 0,001$ im Vergleich zur Kontrollgruppe; ns, nicht signifikant.

2.3. Abschwächung der ROS-Produktion, des ATP-Abbaus und der mitochondrialen Dysfunktion nach FIR-Exposition in Gegenwart einer Pb-Behandlung

Um zu zeigen, ob die intrazelluläre $[Pb^{2+}]$ -Reduktion ausreicht, um Zellen zu schützen oder Zellschäden zu mildern. ROS-Produktion und mitochondriale Dysfunktion sind gut etablierte Indikatoren für Pb-Toxizität [30]. Darüber hinaus legen frühere Studien nahe, dass FIR die Mitochondrienfunktion verbessern kann [21]. Daher stellten wir die Hypothese auf, dass die FIR-Exposition das Überleben der Zellen verbessern und die Zytotoxizität abschwächen könnte, indem sie die mitochondriale Aktivität steigert oder aufrechterhält. Um den Mitochondrienstatus in lebenden Zellen zu beurteilen, nutzten wir die MitoTracker-Fluoreszenz und führten mikroskopische Beobachtungen durch. Wie in Abbildung 3A gezeigt, führte die Pb-Behandlung zu einer Verringerung der Anzahl der Mitochondrien, was auf eine mitochondriale Dysfunktion hinweist. Interessanterweise hatte die FIR-Exposition keinen signifikanten Einfluss auf die Mitochondrienmenge. Unsere quantitativen Ergebnisse bestätigten außerdem, dass die Pb-Gruppe einen signifikanten Rückgang der Mitochondrienzahlen aufwies, was in der Pb + FIR-Gruppe nicht beobachtet wurde (Abbildung 3B). Wir untersuchten auch, ob FIR die Pb-vermittelte ROS-Produktion hemmen kann. Die DCF-DA-Analyse zeigte, dass die Pb-Behandlung die ROS-Produktion in der Pb-Gruppe nach 48 Stunden im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant steigerte ($p < 0,001$; Abbildung 3C), wohingegen die Pb + FIR-Gruppe im Vergleich zur Pb-Gruppe einen signifikanten Rückgang der ROS-Produktion zeigte Gruppe ($p < 0,001$, Abbildung 3C). Um den Einfluss von FIR auf die Mitochondrienfunktion nach einer Pb-Behandlung weiter zu untersuchen, haben wir die Sauerstoffverbrauchsraten (OCRs) gemessen. Die Pb-Gruppe (rote Linie) zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe (schwarze Linie; Abbildung 3D) eine verringerte OCR, was auf einen Rückgang der Gesamtstoffwechselrate hindeutet. Dieser Unterschied wurde jedoch in der Pb + FIR-Gruppe (blaue Linie) nicht beobachtet. Unsere Daten zeigten einen Rückgang der Basalatemefrequenz, der maximalen Atemfrequenz und der ATP-Produktion in der Pb-Gruppe. Allerdings ist die FIR-Exposition nach Pb

Die Behandlung erhöhte nicht nur die mitochondriale Atmungsfrequenz und die ATP-Produktion, sondern stellte auch die Atmungskapazität in den Zellen wieder her (Abbildung 3E–G), was darauf hindeutet, dass die FIR-Exposition die mitochondriale Atmungskapazität in Zellen steigerte, die einer Pb-Toxizität ausgesetzt waren. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die FIR-Exposition die intrazellulären [Pb²⁺]-Spiegel wirksam senkte, die mitochondriale Atmungskapazität steigerte und die ROS-Produktion stark hemmte. Diese Effekte trugen gemeinsam dazu bei, die Lebensfähigkeit der Zellen zu fördern und Pb-induzierte Zellschäden durch FIR-Exposition zu reduzieren.

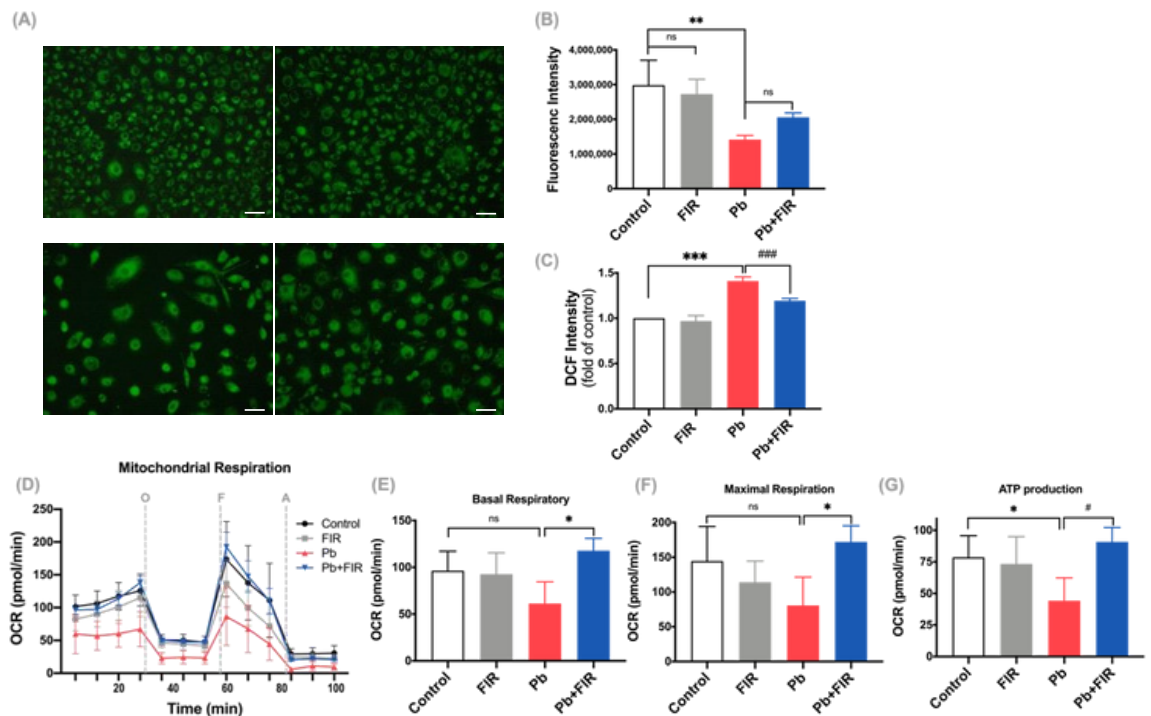


Abbildung 3. Abschwächung der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), des ATP-Abbaus und der mitochondrialen Dysfunktion durch Ferninfrarot-Exposition (FIR) in Gegenwart einer Behandlung mit Blei (Pb). **(A)** Fluoreszenzbilder von Mitochondrien in kultivierten NRK52E-Zellen wurden mit dem MitoTracker-Farbstoff erhalten. Vergrößerung: 40-fache Bildtafel. **(B)** Quantitative Daten der MitoTracker-Fluoreszenzintensität. **(C)** Quantifizierung der ROS-Produktion 48 Stunden nach der FIR-Exposition, bewertet mithilfe der mittels Durchflusszytometrie gemessenen DCF-Fluoreszenzintensität. Die Daten werden als fache Änderungen im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle dargestellt. Mittelwert \pm Standardabweichung aus drei unabhängigen Experimenten. **(D)** Messung der mitochondrialen Atmungswerte, angezeigt durch die Sauerstoffverbrauchsrate (OCR), in allen Gruppen mit oder ohne 50 μ M PbAc-Behandlung und FIR-Exposition für 72 Stunden unter Basisbedingungen oder nach Zugabe des ATP-Synthesystems, dieser Inhibitor Oligomycin (O; 1 μ M), der Entkoppler FCCP (F; 2 μ M) und der Elektronentransportinhibitor Antimycin A (A; 0,5 μ M). **(E)** Quantifizierung der Basalatemungsfrequenz und **(F)** Quantifizierung der maximalen Atemkapazität, bestimmt durch Normalisierung der OCR-Werte. **(G)** Bewertung der ATP-Produktion. Statistische Signifikanz: #, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, ###, *** $p < 0,001$; ns, nicht signifikant.

2.4. Untersuchung des Mechanismus des FIR-induzierten intrazellulären Pb-Effluxes auf der Grundlage erhöhter Expressionen von VGCCs und des nachfolgenden Kalziumeinflusses

Es sollte der Mechanismus untersucht werden, der den schützenden Wirkungen von FIR bei der Reduzierung von Pb zugrunde liegt. Um die Pb-Werte und ihre potenziellen Auswirkungen auf den Zellschutz zu ermitteln, führten wir eine umfassende Proteomanalyse durch, um Proteine zu identifizieren, die mit der FIR-induzierten Pb-Ausscheidung verbunden sind. Mithilfe der Quadrupol-Flugzeit-Massenspektrometrie (QTOF-MS), einem leistungsstarken Analysewerkzeug zur Proteincharakterisierung und erhöhter Präzision, wollten wir die an diesem Prozess beteiligten Proteinveränderungen aufklären. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Anstieg der mit VGCCs assoziierten Proteine nach FIR-Behandlung (Abbildung 4A, Spuren 1 und 3). Unter den identifizierten Proteinen kristallisierten sich zwei bemerkenswerte Kandidaten heraus: die spannungsgesteuerte porenbildende Untereinheit des Kalziumkanals CaV1.3 (Q91XN8) und das myristoylierte Alanin-reiche C-Kinase-Substrat (MARCKS)-verwandte Protein (Q9EPH2) ($p < 0,05$); Abbildung 4B). Bemerkenswerterweise wies die Pb + FIR-Gruppe im Vergleich zur Pb-Gruppe die höchsten mittleren Expressionsniveaus dieser Proteine auf.

Eine weitere proteomische Analyse mit der Software Progenesis QI für Proteomik (Version 2.4.6911.27652) bestätigte Faltungsänderungen von mehr als 1,2 mit Konfidenzwerten von 30,18 für CaV1.3 und 59,1 für das MARCKS-verwandte Protein. Um Unterschiede zwischen Stichproben innerhalb jeder Gruppe sichtbar zu machen, führten wir eine partielle Diskriminanzanalyse der kleinsten Quadrate (PLS-DA) durch. Diese Analyse zeigte unterschiedliche Proteinexpressionsprofile im Zusammenhang mit der FIR-Exposition und der Pb-Behandlung (Abbildung 4C–E). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die FIR-Exposition die Hochregulierung von VGCCs, insbesondere CaV1.3- und MARCKS-verwandten Proteinen, induziert. Es muss jedoch noch geklärt werden, ob der beobachtete Anstieg der CaV1.3- und MARCKS-bezogenen Proteinexpression einen direkten Einfluss auf die Kalziumspiegel oder Pb-Veränderungen hatte. Um den möglichen Weg aufzuklären, über den FIR die Ionenmobilisierung reguliert, untersuchten wir Veränderungen der intrazellulären Calciumkonzentrationen mit dem Farbstoff Fluo-4. Die quantitativen Daten (Abbildung 4F) zeigten eine deutlich geringere Fluo-4-Intensität in der Pb-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$), was auf eine Abnahme der intrazellulären Calciumkonzentrationen in mit Pb behandelten Zellen hinweist. Im Gegensatz dazu zeigte die Pb + FIR-Gruppe eine signifikant erhöhte Fluo-4-Intensität ($p < 0,001$), was auf erhöhte zytosolische Calciumkonzentrationen nach FIR-Exposition schließen lässt. Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die FIR-Exposition die Hochregulierung von VGCCs förderte, insbesondere von CaV1.3- und MARCKS-verwandten Proteinen, die wahrscheinlich eine Rolle bei der Vermittlung des Kalziumeinstroms spielen. Diese Erkenntnisse verbesserten unser Verständnis darüber, wie FIR-induzierte Veränderungen zur Verringerung der intrazellulären Pb-Spiegel beitragen, und lieferten Einblicke in die potenziellen Mechanismen, die den Schutzwirkungen von FIR gegen Pb-induzierte Zellschäden zugrunde liegen.

2.5. FIR verbesserte die Pb-induzierte Nephrotoxizität durch verringerte Pb-Blutspiegel und erhöhte Pb-Ausscheidung bei Wistar-Ratten .

Schließlich haben wir validiert, ob FIR die Pb-induzierte Nephrotoxizität in einem Tier verbessert.

Mal-Modell. Für diese Untersuchung wurden Wistar-Ratten eingesetzt, die für ihre hohe Toleranz gegenüber Pb-Toxizität und ihre Eignung als In-vivo-Modelle für die Pb-Toxizitätsforschung bekannt sind [31]. Wie in Abbildung 5A dargestellt, gab es während des Versuchszeitraums keine signifikanten Gewichtsunterschiede zwischen den Pb-, Pb + FIR-, FIR- und Kontrollgruppen. Basierend auf In-vitro-Ergebnissen untersuchten wir weiter, ob die FIR-Exposition die Pb-Anreicherung in diesem Rattenmodell verringern könnte. Zur Beurteilung der Pb-Ausscheidung wurden die Pb-Werte im Urin gemessen. Die Daten (Abbildung 5B) zeigten, dass die Pb + FIR-Gruppe nach 9 Wochen im Vergleich zur Pb-Gruppe höhere Pb-Werte im Urin aufwies, was darauf hindeutet, dass eine langfristige Pb-Exposition in Kombination mit FIR die Pb-Ausscheidung über den Urin beschleunigen kann.

Anschließend wurden nach der Tötung der Ratten Blutproben entnommen und die Pb-Konzentrationen gemessen. Die Daten (Abbildung 5C) zeigten, dass die FIR-Exposition allein die Pb-Konzentrationen im Blut nicht beeinflusste, die Pb-Behandlung jedoch die Pb-Konzentrationen im Blut signifikant auf 71 $\mu\text{g}/\text{dl}$ erhöhte. Die FIR-Exposition reduzierte die Pb-Konzentrationen im Blut in der Pb + FIR-Gruppe signifikant (71 $\mu\text{g}/\text{dl}$ für Pb vs. 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ für Pb + FIR; $p < 0,01$), was darauf hindeutet, dass die FIR-Exposition den Pb-induzierten Anstieg im Blut abschwächte Pb-Konzentrationen. Darüber hinaus wurde die Pb-Anreicherung im Gehirn- und Lebergewebe analysiert. Die Pb + FIR-Gruppe wies im Vergleich zur Pb-Gruppe eine geringere Pb-Akkumulation im Gehirn- und Lebergewebe auf (Abbildung 5D,E). Histopathologische Analysen (Abbildung 5F) bestätigten außerdem, dass die FIR-Exposition Pb-induzierte Nierenschäden milderte. In den H&E-gefärbten Abschnitten beobachteten wir Hinweise auf eine Schädigung proximaler tubulärer Zellen und glomerulärer Zellen. Zusätzlich untersuchten wir, ob FIR die Pb-Ausscheidung über den Urin fördern kann. Der Versuchsaufbau (Abbildung 5G) umfasste eine kurz- und langfristige Pb-Exposition, gefolgt vom Absetzen der Pb-Einnahme und dem Beginn der FIR-Behandlung nach 5 bzw. 15 Wochen. Zur Messung der Pb-Konzentration wurden täglich Urinproben entnommen. Die Ergebnisse zeigten, dass der Höhepunkt der Pb-Ausscheidung im Urin am zweiten Tag nach Absetzen der Pb-Einnahme und FIR-Behandlung auftrat. Wir beobachteten einen nicht signifikanten Trend einer erhöhten Pb-Ausscheidung in der Pb + FIR-Gruppe nach 5 und 15 Wochen (Abbildung 5H,I). In unserer Studie haben wir beobachtet, dass die FIR-Exposition die Pb-induzierte Wirkung abschwächt

Nierenschädigung in Tiermodellen, im Einklang mit den in In-vitro-Experimenten beobachteten Ergebnissen.

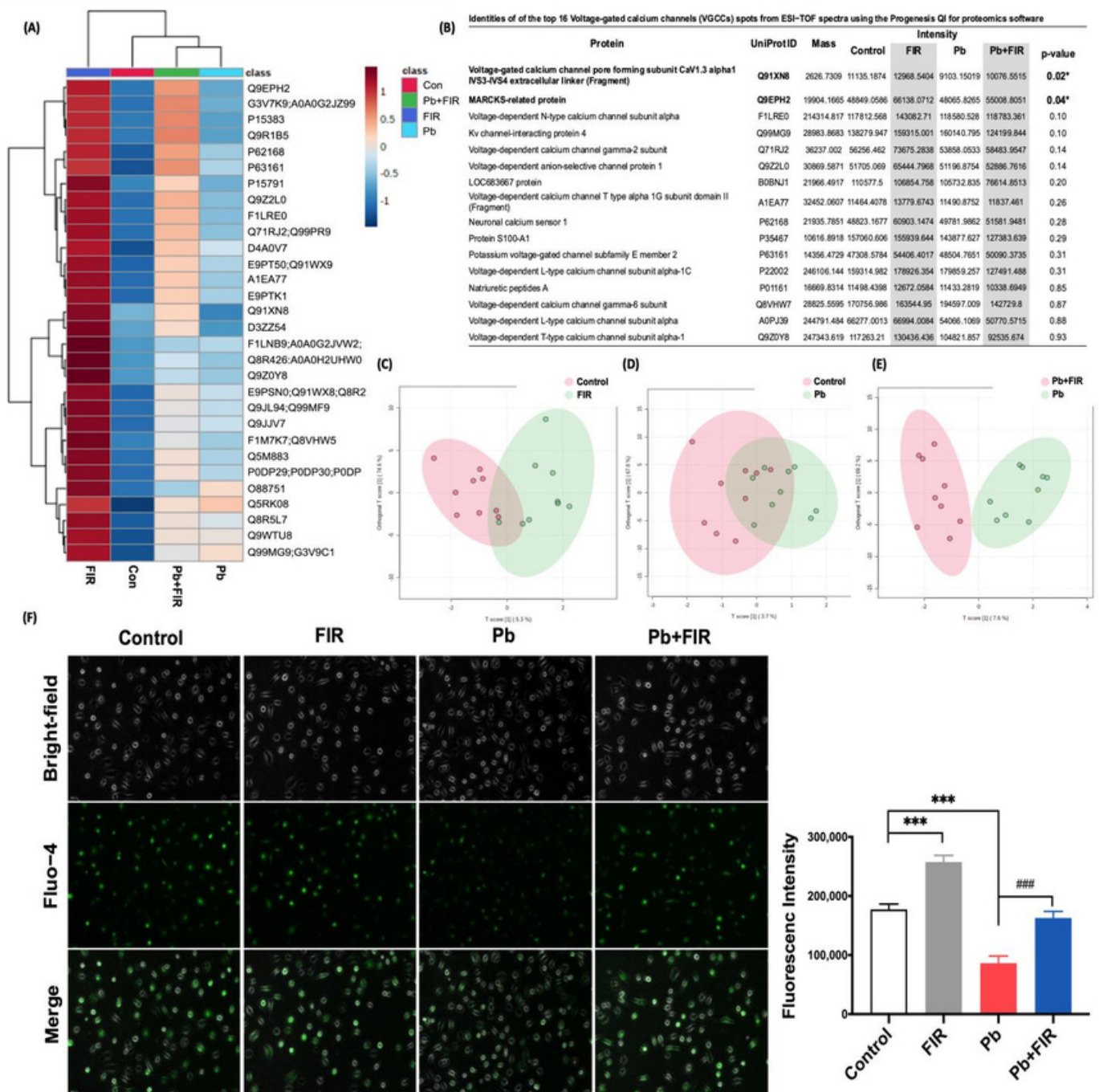


Abbildung 4. Proteomische Analyse spannungsgesteuerter Kalziumkanäle (VGCCs) in NRK52E-Zellen, die mit Ferninfrarot (FIR) behandelt wurden, und ihre Wirkung auf den Kalziumeinstrom. **(A)** Heatmap, die unterschiedliche Expressionen identifizierter Proteine (m/z) zwischen den Kontroll- und FIR-behandelten Gruppen und den Pb- und Pb+ FIR-behandelten Gruppen darstellt. **(B)** Eine Tabelle mit den identifizierten VGCC-Proteinen. Die statistische Analyse wurde mit Progenesis Q1 für die Proteomikanalyse und MetaboAnalyst durchgeführt. (Für jede Gruppe wurden drei unabhängige Wiederholungsmessungen durchgeführt.) **(C–E)** Orthogonale PLS-DA-Diagrammanalyse mittels LC-QTOF-MS, Klassifizierung der Gruppen in Kontrolle vs. FIR, Kontrolle vs. Pb und Pb vs. Pb + FIR. **(F)** Die intrazellulären Calciumspiegel wurden in Zellen nach einer hochdosierten PbAc-Behandlung (400 µM) mit oder ohne FIR-Exposition für 3 Stunden bewertet. Diese Bewertung wurde mittels Fluo-4-Färbung durchgeführt, gefolgt von einer Quantifizierung durch Fluoreszenzmikroskopie und Intensitätsmessungen (Maßstabsbalken = 100 µm). Mittelwert ± Standardabweichung aus drei unabhängigen Experimenten. Statistische Signifikanz: *** p < 0,001 im Vergleich zur Kontrollgruppe; * p < 0,05 und ### p < 0,001 im Vergleich zur Pb-Gruppe.

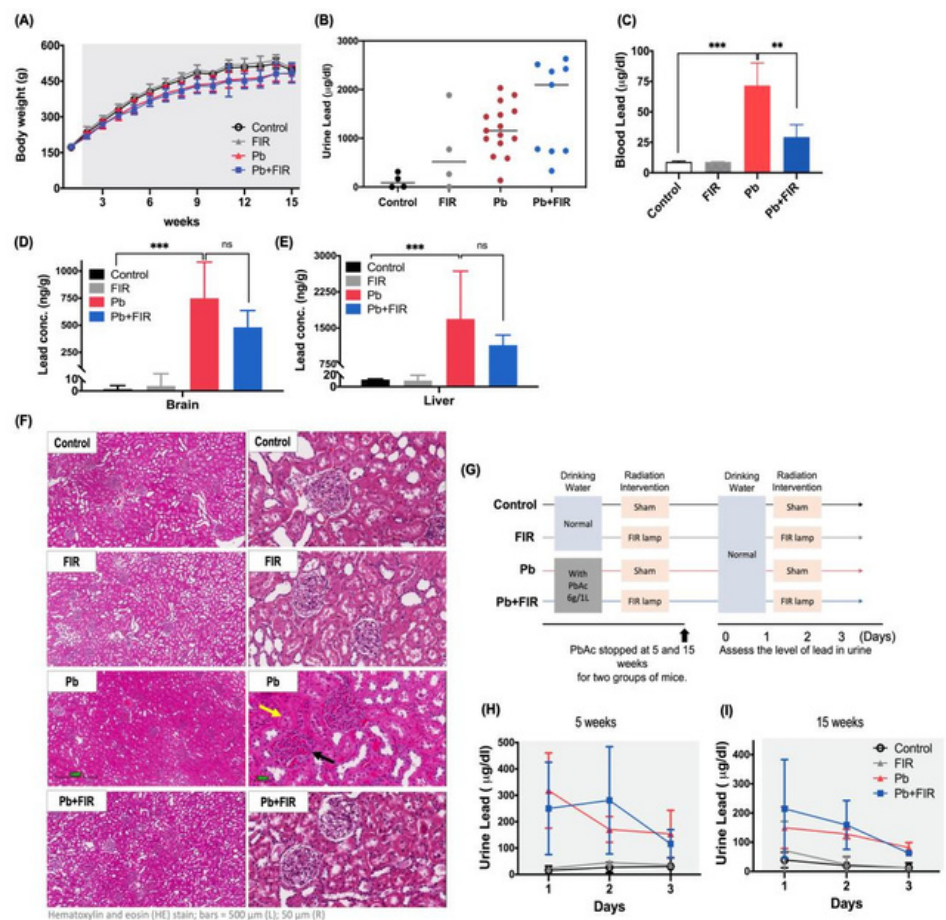


Abbildung 5. Durch Ferninfrarot (FIR) verbesserte Blei (Pb)-induzierte Nephrotoxizität bei Wistar-Ratten. Wistar-Ratten wurde 15 Wochen lang PbAc im Trinkwasser verabreicht. **(A)** Körpergewichtskurve aller Versuchsgruppen. **(B)** Messung der Pb-Konzentrationen im Urin nach 9 Wochen. **(C)** Messung der Pb-Konzentrationen im Blut nach 15 Wochen. **(D)** Pb-Konzentrationsanalyse im Gehirn- und **(E)** Lebergewebe, bewertet durch ICP-MS-Detektion, nach 15 Wochen. **(F)** H&E-gefärbte Nierenschnitte. Die Kontroll- und FIR-Gruppen zeigten normale Strukturen der proximalen Tubuli und Glomeruli. Die Schädigung proximaler tubulärer Zellen wird durch einen gelben Pfeil und die glomeruläre Schädigung durch einen schwarzen Pfeil angezeigt (Maßstabsbalken = 50 µm). Wistar-Ratten wurden 5 und 15 Wochen lang Trinkwasser ausgesetzt, das PbAc (6 g/l) enthielt, und anschließend wurde die Exposition gegenüber Pb-Wasser unterbrochen. **(G)** Versuchsgruppen: Kontrolle (keine Behandlung); FIR (40 Minuten tägliche FIR-Exposition); Pb (keine FIR-Exposition); Pb + FIR (40 Minuten tägliche FIR-Exposition). Für die Analyse der Pb-Ausscheidung wurden täglich Urinproben entnommen. **(H)** Pb-Konzentration im Urin nach 5 Wochen (Kurzzeitbehandlung). **(I)** Pb-Konzentration im Urin nach 15 Wochen (Langzeitbehandlung). Mittelwert ± SD von drei unabhängigen Experimenten. Statistische Signifikanz: *** ($p < 0,001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe, ** ($p < 0,01$) im Vergleich zur Pb + FIR-Gruppe für die Pb-Konzentrationen in Blut, Gehirn und Leber; ns, nicht signifikant. Stichprobengrößen: $n = 5$ für die Kontroll- und FIR-Gruppen; $n = 22$ für die Pb-Gruppe; $n = 14$ für die Pb + FIR-Gruppe.

3. Diskussion

FIR ist eine Art risikoarmer, nebenwirkungsfreier elektromagnetischer Strahlung zur Behandlung von Krankheiten. erleichtert [13,32–37]. Zahlreiche klinische und Grundlagenforschungen unterstützen die schützenden Eigenschaften von FIR und weisen auf sein Potenzial zur Linderung von Krankheiten hin, indem es Entzündungen hemmt und mitochondriale Aktivitäten fördert [21,22,38]. Wir haben ein mit FIR-elektromagnetischer Strahlung behandeltes Zellmodell entwickelt, um dessen Schutzwirkung gegen Pb-induzierte Nephrotoxizität zu untersuchen. Wir fanden heraus, dass die FIR-Exposition die Expression von CaV1.3 VGCC und MARCKS hochregulierte. Diese Hochregulierung führte möglicherweise zu einem erhöhten Kalziumeinstrom und einer Beeinträchtigung der Pb-Konzentration in den Zellen, was durch die verringerte Pb-Akkumulation und den erhöhten Pb-Wert belegt wird

Ausscheidung in mit Pb behandelten Zellen. Folglich hatte die FIR-Exposition die Fähigkeit, die Pb-Anreicherung in Zellen zu reduzieren, Pb-induzierte toxische Reaktionen zu lindern und Nierenschäden zu mildern. Zusammenfassend liefern unsere Ergebnisse wertvolle Einblicke in die Schutzwirkung von FIR und sein Potenzial zur Reduzierung der Pb-Toxizität.

Elektromagnetische Strahlung kann zelluläre Prozesse regulieren, indem sie das Membranpotential und die Ionenkanäle beeinflusst, was zu Veränderungen der intrazellulären Ionenkonzentrationen führt [39]. Elektromagnetische Strahlung kann direkt zu Schwankungen des Membranpotentials führen, die anschließend die Öffnung von Kalziumkanälen auslösen und den Einstrom von Kalziumionen ermöglichen. Eine Beeinträchtigung der Potentialdifferenz zwischen Zellmembranen kann die Durchlässigkeit des Kalziumkanals erhöhen und es so ermöglichen, dass mehr Kalziumionen in die Zellen gelangen [25–27]. Alternativ könnte elektromagnetische Strahlung die Öffnung von Kalziumkanälen induzieren, was zu einem Einstrom von Kalziumionen in die Zellen führt. Dieser Zustrom von Kalziumionen könnte dann Veränderungen im Membranpotential beeinflussen [25,26]. Der Zusammenhang zwischen elektromagnetischer Strahlung und dem Membranpotential ist komplex und vielschichtig. Obwohl es offensichtlich ist, dass elektromagnetische Strahlung Ionenkanäle und intrazelluläre Kalziumkonzentrationen beeinflussen kann, sind weitere Untersuchungen erforderlich, um den genauen Ursache-Wirkungs-Zusammenhang diesbezüglich festzustellen.

Veränderungen des Membranpotentials.

FIR ist eine Form elektromagnetischer Strahlung, die möglicherweise ähnliche Regulierungswege aufweist, und immer mehr Beweise deuten darauf hin, dass niederfrequente, energiearme elektromagnetische Strahlung das Eindringen und die Bewegung von Kalziumionen durch Zellmembranen durch Kalzium erhöhen kann Kanäle, was zu erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentrationen führt [28,40,41]. Obwohl nur begrenzte Untersuchungen zu den zellulären Mechanismen von FIR durchgeführt wurden, wurden ähnliche Ergebnisse berichtet, die besagten, dass FIR möglicherweise an der Regulierung von Kalziumkanälen beteiligt ist, was zu einem Kalziumeinstrom führt [22,29,42]. Hierin analysierten wir die Calciumkanalexpression von NRK52E-Zelllinien unter FIR-Exposition durch QTOF. Wir beobachteten, dass die Expression von zwei VGCCs in NRK52E-Zellen, die FIR ausgesetzt waren, hochreguliert war (Abbildung 4B). Unsere Ergebnisse zeigten den neuen Befund, dass FIR die Aktivität der CaV1.3- und MARCKS-Kalziumkanäle fördert. Diese stehen in engem Zusammenhang mit dem Kalziumeinstrom. Es wurde insbesondere berichtet, dass CaV1.3 in den Nieren exprimiert wird, wo es den Kalziumspiegel erhöht Einstrom in Nierenzellen [43].

Calcium spielt eine entscheidende Rolle für das Zellüberleben und die Apoptose-Regulationswege [44]. In unserer Studie haben wir beobachtet, dass FIR NRK52E-Zellen durch Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentrationen vor Pb-induziertem Zelltod schützt (Abbildung 4). Trotz der Komplexität der Kalziumsignalisierung belegen unsere Ergebnisse konsistent die schützende Wirkung von FIR sowohl in Zell- als auch in Tiermodellen. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien berichtet [22,42,45], was auf die potenzielle Relevanz von Kalziumkonzentrationen und Regulierungswegen in verschiedenen Zelltypen schließen lässt. Diese Beweise unterstreichen die Bedeutung von Kalzium bei zellulären Reaktionen auf FIR und unterstützen die schützende Wirkung von FIR. Das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen der FIR-vermittelten Kalziumregulation könnte den Weg für weitere Forschung ebnen.

Die Beeinträchtigung des Kalziumstoffwechsels und des Gleichgewichts in Zellen durch Pb ist in mehreren Studien gut dokumentiert [11,46,47]. Diese Störung beeinflusst lebenswichtige biologische Prozesse, einschließlich Signaltransduktion, Proteinsynthese und Zellwachstum, und führt letztendlich zu Gewebe- und Organschäden und Funktionsstörungen [11,12]. Darüber hinaus wurde in verschiedenen Studien über die Beziehung zwischen Pb und Calciumionen innerhalb von Zellen berichtet [48,49]. Basierend auf diesen Erkenntnissen schlagen wir die Hypothese einer Konkurrenzbeziehung zwischen Kalzium und Pb vor. Unsere Forschung hat gezeigt, dass die FIR-Exposition den Einstrom von Kalzium in die Zellen fördert und gleichzeitig die intrazellulären Pb-Spiegel senkt (Abbildung 2). Dadurch wird durch diesen Eingriff die Pb-induzierte Nierentoxizität wirksam gemindert (Abbildung 1).

Pharmakokinetische Modellstudien zeigten, dass die Calciumkonzentration einen signifikanten Einfluss auf die Pb-Absorption hat. Hohe Calciumkonzentrationen reduzieren die Pb-Absorption und -Übertragung, während niedrige Calciumkonzentrationen die Pb-Absorption und -Übertragung erhöhen [10]. Es ist jedoch wichtig anzuerkennen, dass aktuelle Untersuchungen zur Pb-Absorption und -Übertragung hauptsächlich auf Modellierungen beruhen und es an eindeutigen experimentellen Beweisen zur Erklärung dynamischer Veränderungen innerhalb von Zellen mangelt. Obwohl wir aufgrund der FIR-Exposition einen Anstieg des Kalziumeinstroms beobachteten, konnten wir keine Angaben machen

direkte experimentelle Beweise zur Erklärung der anschließenden Abnahme der intrazellulären Pb-Spiegel. Ähnlich wie bei früheren Forschungen besteht die Herausforderung weiterhin darin, schlüssige empirische Beweise für die dynamischen Veränderungen zu erhalten, die bei der Pb-Absorption und -Übertragung innerhalb von Zellen auftreten. Frühere Studien haben die Beziehung zwischen Kalziumkanälen und dem untersuchten Eintritt von Pb-Ionen [50–52]. Während frühere Untersuchungen darauf hindeuteten, dass Pb Kalziumionenkanäle für den Zelleintritt teilen kann [53,54], bietet unsere Forschung eine neue Perspektive. Durch die Aktivierung spezifischer VGCCs durch FIR beobachteten wir einen Anstieg des intrazellulären Kalziums und eine gleichzeitige Abnahme der zellulären Pb-Konzentrationen. Dieses faszinierende Ergebnis legt nahe, dass FIR Zellen vor Pb-Toxizität schützen könnte, möglicherweise durch Mechanismen, die das Calcium-Pb-Gleichgewicht und kompetitive Wechselwirkungen auf Kanalebene beinhalten. Das Gleichgewicht zwischen Calcium- und Pb-Ionen spielt eine entscheidende Rolle. Die Aktivierung von VGCCs erhöht den intrazellulären Kalziumspiegel und treibt Kalzium aus Regionen mit hoher Konzentration in Regionen mit niedriger Konzentration. Gleichzeitig können niedrigere extrazelluläre Pb-Spiegel den Austritt von Pb aus den Zellen fördern. Darüber hinaus könnte die Aktivierung von Kalziumkanälen zu konkurrierenden Wechselwirkungen zwischen Kalzium und Pb führen, was sich auf deren jeweilige Eintrittsraten auswirkt [10,48]. Diese miteinander verbundenen Faktoren tragen wahrscheinlich zum beobachteten Rückgang der intrazellulären Pb-Konzentrationen bei. Unsere Ergebnisse untermauern diese These. Die Aktivierung spezifischer VGCCs über FIR reduzierte effektiv den zellulären Pb-Gehalt, was unsere Argumentation bestärkt. Bemerkenswerterweise war dieser Trend sowohl bei Zell- als auch bei Tierversuchen konsistent und bestätigte unsere Position.

Nach unserem besten Wissen ist dies die erste Studie, die die möglichen Auswirkungen untersucht von FIR auf die Pb-Ausscheidung, die Verbesserung der Pb-Toxizität und den Nierenzellschutz durch VGCC-Aktivierung. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass FIR diese Effekte durch eine Hochregulierung der VGCCs erzielt, was zu erhöhten Ionenbewegungen führt und möglicherweise die intrazellulären Pb-Spiegel über den Kalziumeinstrom senkt. Darüber hinaus scheint FIR die mitochondriale Aktivität zu steigern, was zu einer erhöhten ATP-Produktion führt, was der Pb-induzierten Toxizität entgegenwirken kann (Abbildung 6). In der Vergangenheit wurde angenommen, dass FIR-Strahlung resonante Wechselwirkungen mit Wassermolekülen hat und positive Auswirkungen auf das Wachstum und die Entwicklung von Organismen hat. Unsere Studie legt nahe, dass FIR eine schützende Wirkung ausüben könnte, indem es die VGCC-Expression in Zellmembranen hochreguliert. Während wir Fortschritte beim Verständnis der Wechselwirkungen zwischen FIR und zellulären Prozessen gemacht haben, bei denen Kalzium an der Pb-Toxizität beteiligt ist, bleibt unklar, ob FIR auch andere kritische Ionen und deren nachgeschaltete Reaktionen beeinflusst. Überraschenderweise ergab unsere Untersuchung unerwartete Auswirkungen auf andere Ionenkanäle, was darauf hindeutet, dass FIR nicht nur die Bewegung von Calciumionen regulieren, sondern über spezifische spannungsgesteuerte Kanalproteine auch andere Ionen beeinflussen könnte. Weitere eingehende Forschung ist erforderlich, um die physiologischen Mechanismen, die den Wirkungen von FIR zugrunde liegen, vollständig zu verstehen.

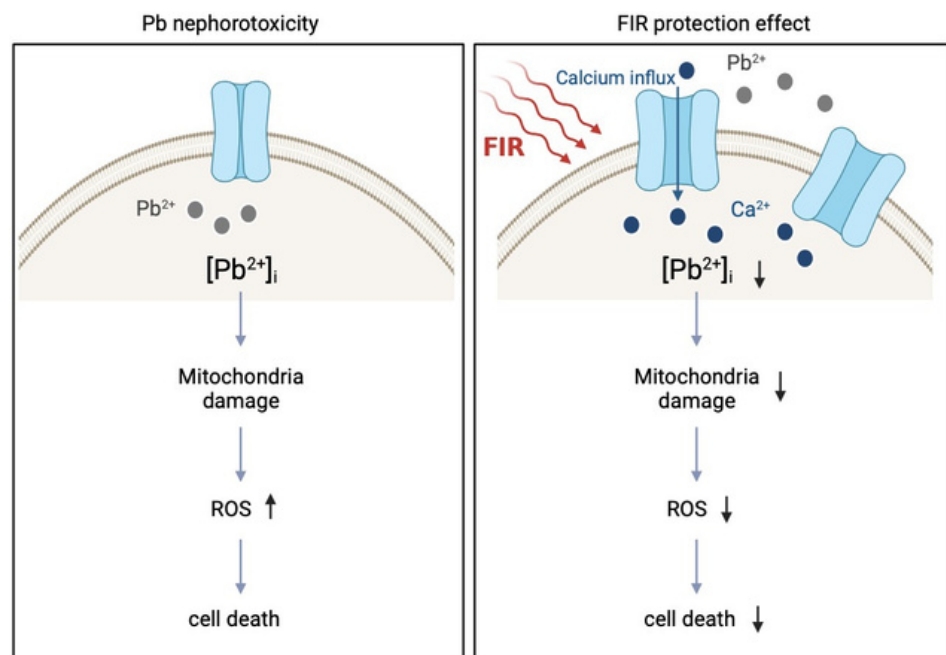


Abbildung 6. Schematischer Überblick über die Schutzwirkung von Ferninfrarot (FIR) in mit Blei (Pb) behandelten NRK52E-Zellen. FIR-Exposition aktiviert spannungsgesteuerte Kalziumkanalproteine (VGCC) und reguliert so den Kalziumeinstrom in die Zellen. Der Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentrationen kann die Ausscheidung von intrazellulärem Pb erleichtern, was zu einer Abschwächung der Pb-induzierten Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und einer mitochondrialen Dysfunktion führt. Letztendlich tragen diese Schutzmechanismen zur Wiederherstellung der Lebensfähigkeit der Zellen bei.

Unsere Studie weist mehrere Einschränkungen auf, die behoben werden sollten. Erstens ist der Mechanismus, durch den elektromagnetische FIR-Strahlung VGCCs aktiviert, noch unklar und erfordert weitere Untersuchungen, um einen Kausalzusammenhang herzustellen. Darüber hinaus erkennen wir gewisse Lücken in unserem Verständnis der zellulären Mechanismen, die den Auswirkungen von Kalziumkonzentrationen und der Pb-Toxizität zugrunde liegen. Wir konnten den Zusammenhang zwischen den dynamischen Veränderungen des Kalziumeinstroms und der Pb-Reduktion nach FIR-Exposition nicht bestimmen. Darüber hinaus ist es in unserer Tierstudie wichtig zu beachten, dass die H&E-Färbung Einschränkungen bei der definitiven Beurteilung von Glomerulosklerose aufweist. Als Überlegung für zukünftige Forschung wäre die Verwendung spezifischerer Färbemethoden wie PAS oder Trichrom-Färbung für eine umfassendere Bewertung wertvoll. Trotz dieser Einschränkungen beobachteten wir einen klaren Trend verringerter Pb-Konzentrationen während der FIR-Exposition, was auf einen möglichen Zusammenhang mit der VGCC-Aktivierung und dem Kalziumeinstrom hinweisen könnte. Dieser beobachtete Trend steht im Einklang mit der Verbesserung der Pb-induzierten Nephrotoxizität während der FIR-Exposition. Derzeit erweist es sich als schwierig, direkte Beweise zu erhalten, um klare kausale Zusammenhänge für alle untersuchten Ergebnisse festzustellen. Infolgedessen haben wir unsere Ergebnisse diskutiert und angemessene Erklärungen für sie geliefert. Angesichts dieser Einschränkungen und Mängel ist die Durchführung von Experimenten zur Aufklärung des Regulierungsmechanismus, der den Wechselwirkungen zwischen elektromagnetischer FIR-Strahlung und Calciumionenkanälen zugrunde liegt, und ihrer Auswirkungen auf Ionenkonzentrationen und Toxizität von entscheidender Bedeutung für zukünftige Forschung. Unsere Studie weist darauf hin, dass FIR eine neuartige

Peutischer Ansatz zur Minderung der Pb-Toxizität in Nierenzellen.

4. Materialien und Methoden 4.1. FIR-Belichtung

FIR-Strahlung wurde mit einem FIR-Keramikhalleiter (YIN FU RUI DE) erzeugt Co., Ltd., Tainan, Taiwan) zur Erzeugung von Wellenlängen von 9~ und 14 μm (Abbildung S3A) bei einer Leistungsdichte von 13,14 W/cm². Reine FIR-Keramik ohne Stromversorgung wurde unter Zellkulturplatten ausgebreitet und in einem 37 °C warmen Inkubator mit einer 5 % CO₂-Atmosphäre mit Aluminiumfolie abgedeckt (Abbildung S3B,C). Gleichzeitig wurde eine Kontrollgruppe mit Alufolie abgedeckt