

## اثر حفاظتی عصاره آبی ریشه شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*) بر اختلال در عملکردهای کلیوی القاء شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر

داود مقدم نیا<sup>۱\*</sup>، مختار مختاری<sup>۳</sup>، سعید خاتم ساز<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران

<sup>۲</sup> دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

<sup>۳</sup> استاد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، ایران

<sup>۴</sup> دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** تیواستامید باعث ایجاد سوء عملکرد کلیوی می‌شود. گیاهان دارویی در درمان برخی بیماری‌های کلیوی کاربرد دارند. مطالعه حاضر اثر حفاظتی عصاره آبی ریشه شیرین بیان بر اختلال در عملکردهای کلیوی القاء شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر را بررسی کرد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی نر به ۵ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه شاهد دریافت کننده ۱۵۰ mg/kg تیواستامید یک بار به صورت درون صفاقی، و گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ دریافت کننده عصاره آبی ریشه شیرین بیان در مقدار ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ mg/kg روزانه به صورت دهانی طی ۳ ماه و سپس ۱۵۰ mg/kg تیواستامید یک بار به صورت درون صفاقی. از همه حیوانات، بعد از پایان آزمایش خون‌گیری به عمل آمد. سطوح سرمی کراتینین، نیتروژن اوره خون، سدیم و پتاسیم اندازه گیری شدند.

**یافته‌ها:** پیش درمانی با عصاره آبی ریشه شیرین بیان در تمام دوزها، سطح سرمی BUN (ازت اوره خون) را در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید افزایش داد، ولی معنی دار نبود. پیش درمانی با عصاره آبی ریشه شیرین بیان در تمام دوزها سطوح سرمی پتاسیم و سدیم را در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید به طور معنی داری کاهش داد. پیش درمانی با ۳۰۰ mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان سطح سرمی کراتینین را در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید به طور معنی داری کاهش داد ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** عصاره آبی ریشه شیرین بیان، اثر حفاظتی بر اختلال عملکرد کلیوی القاء شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر دارد. اثرات محافظتی این عصاره می‌تواند مربوط به اثرات آنتی اکسیدانتی اش باشد.

**واژگان کلیدی:** ریشه شیرین بیان، تیواستامید، عملکرد کلیوی، موش صحرایی نر.

### مقدمه

در اثر این پیوند به افراد و عود مجدد بیماری ارایه درمان از این راه کمتر شده است، به همین دلیل محققان در بی‌یافتن راهی جدید برای درمان این بیماری‌ها توسط داروهایی با منشأ گیاهی هستند (۱). بسیاری از این ترکیبات دارای اثرات پیشگیری کننده در درمان اختلالات کلیوی هستند و می‌توانند در برخی جوامع با احتمال زیاد در مهار بیماری‌های خاص مورد استفاده قرار گیرند (۲). در حال حاضر، استفاده از گیاهان دارویی به علت اثرات

امروزه افزایش بیماری‌های کلیوی، مرگ و میر ناشی از آنها را بالا برده است. تنها راه درمان اختلالات مزمن کلیوی، پیوند کلیه است که به دلیل کمبود دهنده و وجود بیماری‌های قابل سرایت

آدرس نویسنده مسئول: کازرون، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، دکتر مختار مختاری

(email: m.mokhtari246@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۷/۱۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۹/۱۸

اینکه تاکنون مطالعات انجام شده در مورد اثر حفاظتی ترکیبات گیاهی بیشتر در مورد عصاره هیدروالکلی آنها در موش صحرایی نر بوده و استفاده از عصاره آبی و واکنش موش صحرایی نر به آن کمتر مورد بررسی قرار گرفته است، در این تحقیق اثر حفاظتی عصاره ریشه آبی شیرین بیان بر اختلال در عملکردهای کلیوی القاء شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور سطوح سرمی کراتینین، نیتروژن اوره خون، سدیم، پتاسیم اندازه گیری شدند و تغییرات بافتی کلیه نیز بررسی شد.

## مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، از موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با وزن تقریبی  $200 \pm 10$  گرم و در محدوده سنی ۲/۵-۳ ماه استفاده شد. حیوانات مورد آزمایش تحت دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۰ درجه سانتی گراد و رطوبت کافی نگهداری شدند. تغذیه حیوانات مورد مطالعه توسط غذاهای آماده استاندارد و بدون محدودیت در آب و خوراک صورت گرفت.

### روش عصاره گیری

ریشه شیرین بیان از نظر علمی توسط کارشناسان گیاه شناسی تایید شد. ریشه شیرین بیان، پس از شستن در درمای اتاق خشک شد و سپس در یک آسیاب برقی ریخته شد تا پودر نرمی به دست آید و جهت تهیه عصاره به آزمایشگاه منتقل شد. Gr. ۱۰۰۰ از پودر ریشه شیرین بیان را در ۱۵ لیتر آب مقطور به مدت ۳۰ ساعت معلق کردیم و محتوی به دست آمده را به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ کردیم. ترکیب حاصل با یک کاغذ صاف برای برداشتن فیبرهای سلولزی صاف شد. ماده صاف شده توسط آون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شد تا آب آن تبخیر شود و شیره غلیظی به دست آید. شیره غلیظ را خشک کردیم و عصاره حاصل ۲۳ درصد وزن اولیه بود. در مرحله بعد، مقادیر موردنظر از عصاره را در آب م قطر حل کردیم تا غلظت‌های مختلف به دست آید (۱۰).

### تیمار حیوانات

۳۵ سرموش صحرایی نر بالغ در ۵ گروه ۷ تایی تقسیم شدند و پس از گروه بندی و سپری کردن دوره تطبیق با حرارت و رطوبت محل نگهداری، مورد آزمایش قرار گرفتند. در گروه کنترل، حیوانات این گروه تحت تاثیر هیچگونه استرسی از جمله تزریق دهانی قرار نگرفتند. در گروه شاهد، حیوانات mg/kg ۵۰ تیواستامید یک بار

حفاظتی آنها در درمان بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های کلیوی روبه افزایش است (۳). این خاصیت اغلب به علت وجود ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در گیاهان از جمله فلاونوئیدها است که موجب جلوگیری از آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌شوند (۴). شیرین بیان با نام علمی *Glycyrrhiza glabra* گیاهی از خانواده لگومیناسه است. شیرین بیان گیاهی چند ساله با ساقه‌ای به طول ۰/۵ تا ۱ متر با برگ‌های متناوب مرکب از ۴ تا ۷ زوج برگچه، میوه‌ای به رنگ خرمایی با ریشه ریزومی خزنده با قطعات استوانه‌ای و با مقطع زردرنگ است. ریشه و ریزوم‌های گونه شیرین بیان دارای استفاده‌های دارویی گسترده است. ریشه شیرین بیان درالتیام زخم، حفاظت کبدی و قلب موثر است (۵). ترکیبات جداسده از شیرین بیان شامل ساپونین‌ها، تریترپین، فلاونوئیدها، آسکوربیک اسید، ایزو‌فلاونوئیدها، چالکون‌ها، گلیسیریزیک اسید، فیتواسترول و کورستین هستند. تریترپین‌های موجود در ریشه شیرین بیان شامل glabrodile، glycyrrhollicorice acid, isoliquiritigenin Kaliarasi و isoglabradin glabradin ۱۸B-glycyrrhetic acid ۲۰۰۹ نشان داد که القای خوارکی همکارانش در سال ۱۸ با گلی بنگلامید به مدت ۴۵ روز به موش‌های دیابتی شده توسط استریپتوزوتوسین باعث بهبود سطوح گلوکز و انسولین پلاسمایی شود (۶). همچنین عصاره G- radix می‌تواند کلیه‌ها را در برابر استرس‌های اکسیداتیو القاء شده توسط پیروکسی نیتریت حفاظت کند (۸). تیواستامید یک ترکیب ارگانوسولفور است و یکی از چند عاملی است که تولید نکروز centrilobular در کبد می‌کند. اثرات تیواستامید محدود به کبد نیست، بلکه ممکن است به دیگر بافت‌ها نیز توسعه یابد و تغییرات عملکردی و ساختاری فراوانی در تیموس، کلیه‌ها، روده، طحال و ریه‌ها ایجاد کند. تیواستامید باعث ایجاد سوء عملکرد کلیوی می‌شود (۹). بیماری‌های مزمن کلیوی اکثرا بدون هیچ علامت مشهودی در بیمار فعل و سپس با گسترش پروسه نکروز کلیوی موجب نارسایی شدید عملکرد کلیوی و در صورت عدم پیشگیری منجر به مرگ بیمار می‌شوند. با توجه به شیوع بیماری‌های کلیوی و عوارض زیاد داروهای شیمیایی نیاز به داروهایی با حداقل عوارض و درجه اطمینان زیاد که بتوان از آنها استفاده کرد، بیش از پیش احساس می‌شود. عوارض ناشی از استفاده درازمدت از داروهای شیمیایی و مقرر به صرفه نبودن آنها برای بسیاری از بیماران از طرف دیگر، موجب شده است تا تمایل به استفاده از گیاهان دارویی مد نظر قرار گیرد.

گیاهان دارویی دارای عوارض جانبی کمی هستند و در طب سنتی برای درمان بیماری‌ها به کار می‌روند. علاوه بر این به علت

**جدول ۱. تاثیر مقادیر مختلف عصاره آبی ریشه شیرین بیان بر سوء عملکرد کلیوی القا شده توسط تیواستمامید در موش صحرایی نر**

گروه های آزمایش	وزن بدن (gr)	ازت اوره خون (mg/dL)	پتاسیم (meq/L)	(mg/dL)	کراتینین (meq/L)	پتاسیم (meq/L)	ازت اوره خون (mg/dL)	(mg/dL)	کنترل
تیواستمامید	۲۵۷/۸۶±۱۱/۰۱	<sup>a</sup> ۲۸/۶۰±۱۰/۰۷	۱۹۳/۲۵±۱/۱۸	<sup>a</sup> ۵/۵۸±۰/۰۲	۰/۷۶±۰/۰۲				
تیواستمامید	۲۵۲/۶۷±۷/۴۲	۱۹/۶۶±۰/۸۸	۱۹۷/۲۰±۰/۵۸	۶/۵۰±۰	۰/۷۵±۰/۰۳				
تیواستمامید	۲۱۳/۸۰±۱۱/۹۸	<sup>c</sup> ۲۰/۶±۱/۱۵	<sup>b</sup> ۱۷۲/۴±۱/۹۱	<sup>b</sup> ۵/۲۳±۰/۲۶	۰/۶۸±۰/۰۲				۱۰۰ mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان +
تیواستمامید	۲۳۱/۸۳±۶/۸۷	<sup>c</sup> ۲۱/۲۹±۰/۸۴	<sup>b</sup> ۱۵۵/۳±۰/۸۴	<sup>b</sup> ۴/۶۱±۰/۰۲	۰/۷۰±۰/۰۴				۲۰۰ mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان +
تیواستمامید	۲۳۱/۲۹±۱۰/۲۸	<sup>c</sup> ۶۴۲۰/۵±۰/۰	<sup>b</sup> ۱۵۳±۱/۰۹	<sup>b</sup> ۵/۳۰±۰/۲۲	<sup>c</sup> ۰/۵۸±۰/۰۱				۳۰۰ mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان +

حرف a نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه دریافت کننده تیواستمامید با گروه کنترل در سطح  $P<0.05$  ، حرف b نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه دریافت کننده تیواستمامید با گروه های تجربی در سطح  $P<0.05$ . حرف c نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی با گروه کنترل در سطح  $P<0.05$ .

**یافته ها**

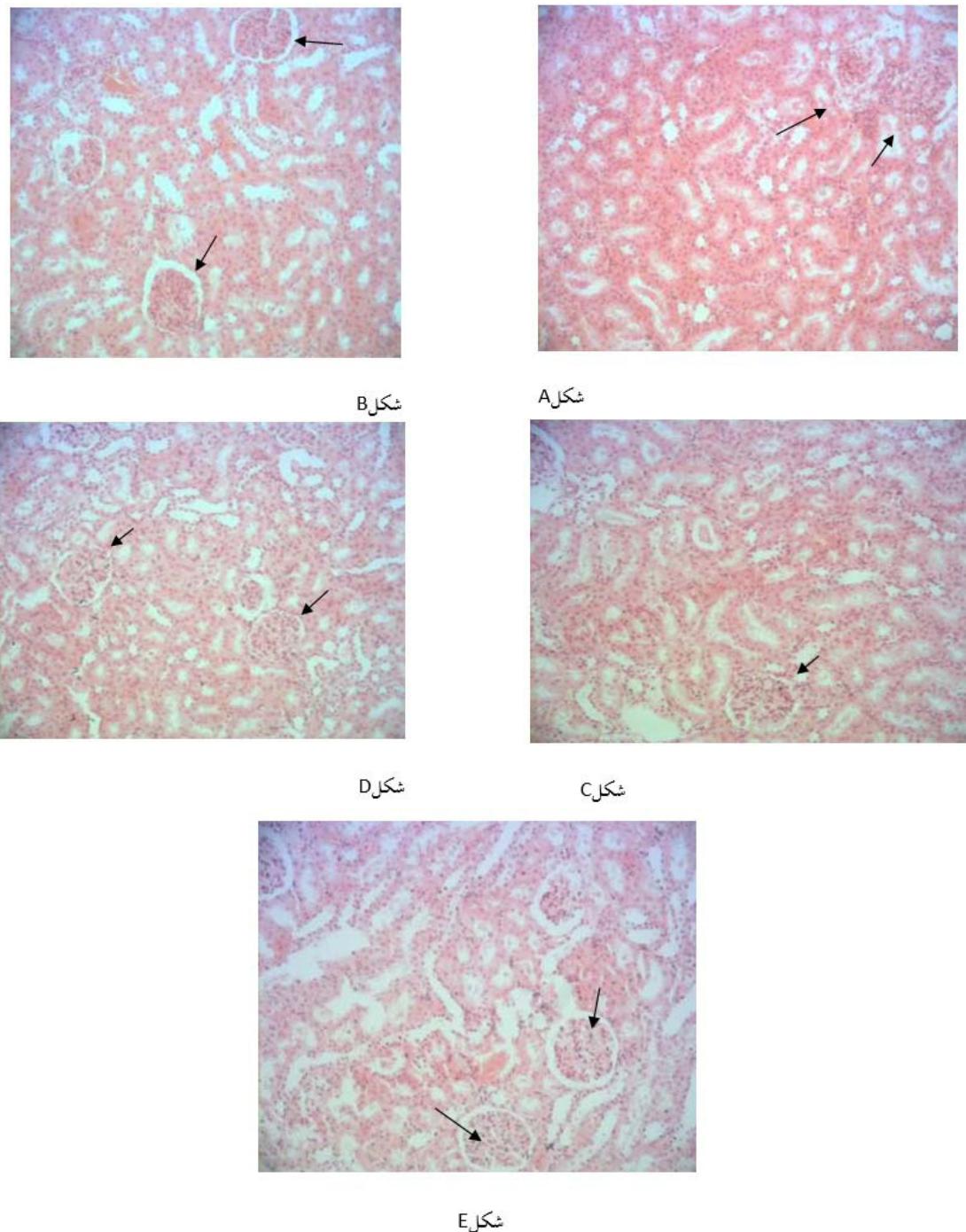
میانگین وزن بدن در گروه دریافت کننده تیواستمامید  $۲۵۲/۶۷±۷/۴۲$  گرم) نسبت به گروه کنترل  $۱۱/۰۱$  گرم) تغییر معنی داری را نشان نداد. میانگین وزن بدن در گروه های تجربی ۱، ۲ و ۳ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستمامید به ترتیب  $۲۳۱/۲۹±۱۰/۲۸$  گرم،  $۲۳۱/۸۳±۶/۸۷$  گرم و  $۲۱۳/۸۰±۱۱/۹۸$  گرم بود که نسبت به گروه کنترل  $۱۱/۰۱$  گرم) و گروه دریافت کننده تیواستمامید  $۲۵۲/۶۷±۷/۴۲$  گرم) کاهش نشان داد، هر چند معنی دار نبود میانگین غلظت BUN در گروه دریافت کننده تیواستمامید  $۱۹/۶۶±۰/۸۸$  میلی گرم در دسی لیتر) نسبت به گروه کنترل  $۰/۶۰±۱۰/۰۷$  میلی گرم در دسی لیتر) کاهش معنی داری را نشان داد. میانگین غلظت BUN سرم در گروه های تجربی ۱، ۲ و ۳ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستمامید به  $۲۰/۶۰±۱۰/۰۷$  میلی گرم در دسی لیتر) کاهش معنی داری را نشان داد، اما نسبت به گروه دریافت کننده تیواستمامید  $۱۹/۶۶±۰/۸۸$  میلی گرم در دسی لیتر) افزایش غیر معنی داری داشت. این نشان می دهد که عصاره آبی شیرین بیان تا حدودی باعث بهبود سطوح کاهش یافته BUN القا شده توسط تیواستمامید شدند.

میانگین غلظت پتاسیم در گروه دریافت کننده تیواستمامید  $۰/۵۰±۰/۰۶$  میلی اکی والان در لیتر) نسبت به گروه کنترل  $۵/۵۸±۰/۰۲$  میلی اکی والان در لیتر) افزایش معنی داری را

به صورت درون صفاقی طی ۳ ماه دریافت کردند. در گروه تجربی ۱، حیوانات  $۱۰۰$  mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان به صورت دهانی طی ۳ ماه و سپس  $۱۵۰$  mg/kg تیواستمامید یک بار به صورت درون صفاقی دریافت کردند. در گروه تجربی ۲، حیوانات  $۲۰۰$  mg/kg تیواستمامید یک بار به صورت دهانی طی ۳ ماه و سپس  $۱۵۰$  mg/kg تیواستمامید یک بار به صورت درون صفاقی دریافت کردند. در گروه تجربی ۳، حیوانات  $۳۰۰$  mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان به صورت دهانی طی ۳ ماه و سپس  $۱۵۰$  mg/kg تیواستمامید یک بار به صورت درون صفاقی دریافت کردند (۱۰، ۱۱). چون تاثیرات توکسیک تیواستمامید معمولاً حدود ۲ روز بعد از تزریق آشکار می شود، لذا ۴۸ ساعت پس از آخرين تزریق کلیه حیوانات تحت تأثیر بی هوشی با اتر قرار گرفته و خون گیری مستقیم از قلب به عمل آمد. نمونه های خونی به دست آمده ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگه داری شد و به مدت ۱۵ دقیقه با دور  $۲۰۰۰$  در دقیقه سانتریفیوژ شدند. پس از جداسازی سرم، میزان کراتینین سرم به روش کالریمتریک، نیتروژن اوره خون (BUN) به روش آنزیماتیک، سدیم و پتاسیم سرم با روش Flame Photometer اندازه گیری شدند (۱۲). برای آنالیز بافتی، کلیه ها جدا شدند و نمونه های بافتی تهیه شده با روش هماتوکسیلین-اوزین رنگ آمیزی شدند و نواحی بافتی توبول پروکسیمال هر کلیه با بزرگنمایی های مختلف مورد بررسی قرار گرفت و تغییرات آن مشخص شد (۱۳).

**روش آماری**

داده ها با برنامه آماری SPSS18 و توسط آزمون آماری ANOVA و تست توکی (Tukey-HSD) تحلیل شدند و مقادیر  $p<0.05$  معنی دار تلقی شد.



شکل ۱. فتو میکروگراف های بخش های مختلف کلیه در گروه های مختلف (بزرگنمایی ۱۰۰). شکل A: در گروه کنترل که یک گلومرول طبیعی همراه با یک کپسول بومن سالم را نشان می دهد. شکل B: گروه دریافت کننده تیواستامید را نشان می دهد که در آن سلول های توبولی نکروزه شده اند و سلول های التهابی در گلومرول ها مشاهد می شوند و فضای کپسول بومن گشاد است (پیکان). اشکال C، D و E: پیش درمانی با عصاره آبی ریشه شیرین بیان به ترتیب با دوز های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ mg/kg به مدت ۳ ماه در طرح های واپسیه به دوز تغییرات اپیتیلیالی توبولی خفیفی را نشان داد و سلول های التهابی درون توبولی کاهش یافته و فضای کپسول بومن به حداقل رسید و به حالت طبیعی نزدیک گردید (پیکان).

$4/61 \pm 0/02$  میلی اکی والان در لیتر) و تیواستامید نسبت به

گروه کنترل ( $5/58 \pm 0/02$  میلی اکی والان در لیتر) کاهش معنی داری را نشان داد. میانگین غلظت پتاسیم سرم

نشان داد. میانگین غلظت پتاسیم سرم تنها در گروه تجربی دریافت کننده  $200\text{ mg/kg}$  عصاره آبی شیرین بیان

## اثر عصاره آبی ریشه شیرین بیان بر اختلال در عملکردهای کلیوی

تجربی ۳ مشاهده شد و این اثرات وابسته به دوز بود. علاوه بر این، در گروه دریافت کننده تیواستامید، سلول‌های خونی در بعضی از توبول‌های کلیوی مشاهده شد، درحالی که این مورد در گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید وجود نداشت. در گروه دریافت کننده تیواستامید، در بعضی از نواحی، کپسول کلیوی ارتضاح سلولی رویت شد، درحالی که این مورد در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید به ندرت دیده شد که بیشترین اثر حفاظتی در گروه تجربی ۳ مشاهده شد و این اثرات وابسته به دوز بود (شکل ۱).

### بحث

نقایص حاد کلیوی، نوعی سندروم بالینی عمومی هستند. علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در پیشگیری و درمان اختلالات حاد کلیوی، میزان مرگ و میر ناشی از این نقایص حاد کلیوی بیش از ۵۰ درصد است (۱۴).

داروهای مفیدی از جمله استامینوفن و جنتامیسین و برخی از سموم صنعتی و محیطی می‌توانند باعث صدمه کلیوی از طریق فعالیت این داروها بر رادیکال‌های آزاد واکنشی شوند. یکی از این سموم صنعتی و شیمیایی تیواستامید است. تیواستامید، سیروز کبدی، سندروم هپاتوسولار، نکروز کبدی centrilobular، تکشی‌سلولی مجاري صفراوی و صدمه به بخش‌های انتهایی لوله‌های پروکسیمال کلیوی را القا می‌کند (۱۵). در این مطالعه، پیش درمانی با عصاره آبی ریشه شیرین بیان از صدمه کلیوی القا شده توسط تیواستامید جلوگیری کرد. یکی از ترکیبات موجود در ریشه شیرین، بیان آسکوربیک اسید است. مطالعه Sadat و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان داد که دوزهای آسکوربیک اسید دارای اثرات حفاظتی بر علیه صدمات مزمن کلیوی القاء شده توسط Contrast (Cl-AK1) هستند (۱۶). مطالعه Lee و همکارانش در سال ۲۰۰۱ نشان داد که Licochalcone A (LCA) موجود در عصاره ریشه شیرین بیان مسمومیت کلیوی القاء شده توسط Cisplatin از جمله افزایش سطوح کراتینین سرم و نیتروژن اوره خون را بهبود می‌بخشد. این اثرات مربوط به خواص خنثی کنندگی و پیشگیری کننده آن بر افزایش NO است (۱۷). از جمله ترکیبات موجود در ریشه شیرین بیان، کورستین است. مطالعه Faddah و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نشان داد که کورستین و آرژنین به تنها یکی مسمومیت نفرونی القاء شده توسط نانوکسید روی از جمله افزایش سطوح کراتینین و اوره سرم و

در گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید به ترتیب  $4/61 \pm 0/02$ ،  $5/30 \pm 0/02$  و  $5/23 \pm 0/02$  میلی اکی‌والان در لیتر بود که نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید ( $6/50 \pm 0/02$  میلی اکی‌والان در لیتر) کاهش معنی‌داری را نشان داد. به نظر می‌رسد که تجویز  $100 \text{ mg/kg}$  و  $200 \text{ mg/kg}$  عصاره آبی شیرین بیان دارای اثرات حفاظتی بر غلظت پتاسیم است، چون تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان ندادند. میانگین غلظت سدیم سرم در گروه دریافت کننده تیواستامید ( $197/2 \pm 0/58$  میلی اکی‌والان در لیتر) نسبت به گروه کنترل ( $193/25 \pm 1/18$  میلی اکی‌والان در لیتر) تغییر معنی‌داری را نشان نداد. میانگین غلظت سدیم سرم در گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ دریافت کننده عصاره آبی شیرین و تیواستامید به ترتیب  $153 \pm 1/09$ ،  $155/3 \pm 0/84$  و  $172/4 \pm 1/91$  میلی اکی‌والان در لیتر بود که نسبت به گروه کنترل ( $193/25 \pm 1/18$  میلی اکی‌والان در لیتر) و گروه دریافت کننده تیواستامید ( $197/2 \pm 0/58$  میلی اکی‌والان در لیتر) کاهش معنی‌داری را نشان دادند. به نظر می‌رسد که عصاره آبی شیرین بیان غلظت سدیم را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد.

میانگین غلظت کراتینین سرم در گروه دریافت کننده تیواستامید ( $75 \pm 0/03$  میلی گرم در دسی‌لیتر) نسبت به گروه کنترل ( $76 \pm 0/02$  میلی گرم در دسی‌لیتر) تغییر معنی‌داری را نشان نداد. میانگین غلظت کراتینین سرم در گروه تجربی دریافت کننده  $300 \text{ mg/kg}$  عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید ( $58 \pm 0/01$  میلی گرم در دسی‌لیتر) نسبت به گروه کنترل ( $76 \pm 0/02$  میلی گرم در دسی‌لیتر) کاهش معنی‌داری را نشان داد. میانگین غلظت کراتینین سرم در گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید به ترتیب  $70 \pm 0/04$ ،  $0/058 \pm 0/01$  و  $68 \pm 0/02$  میلی گرم در دسی‌لیتر بود که نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید ( $75 \pm 0/03$  میلی گرم در دسی‌لیتر) تغییر معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۱).

### یافته‌های بافتی کلیه

یافته‌های بافت شناسی از بخش‌های مختلف کلیه‌های موش‌های صحرایی درمان شده با تیواستامید آسیب مورفولوژی کلیوی و نکروز سلولی اپیتلیالی توبولی را نشان داد. در گروه دریافت کننده تیواستامید، فضای کپسول بومن اکثر سلول‌ها بیش از حد بود، در حالی که این مورد در گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید به حداقل رسید که بیشترین اثر حفاظتی در گروه

پیشگیری و درمان فیبروز مرانشیال و گلومرولوزیس منجر به نفروپاتی دیابتی مربوط به دیابت شیرین باشد (۲۶).

Glycyrrhizic acid مطالعه Hou و همکارانش نشان داد که دارای اثرات حفاظتی بر روی صدمه سلولی اپیتلیالی توبول کلیوی القا شده توسط فرکتوز بالا است (۲۷).

Glycyrrhizin Bi و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که Glycyrrhizin دارای اثر حفاظتی بر سندروم نفووتیک القاء شده توسط Glycyrrhizin adriamycin در موش های صحرایی است. مطالعه Wang و TGFB1 KB در موش های صحرایی و بهبود نفروپاتی شود و روی دادن فیبروز کلیوی را مهار کند (۲۸). مطالعه Glabradin و Glycyrrhizic acid در سال ۲۰۰۷ نشان داد که Prednisone می توانند سطح کراتینین سرم و فیبروز کلیوی را کاهش داده و تغییرات مورفولوژی کلیده را بهبود بخشدند و از این طریق باعث پیشگیری از نفروپاتی القا شده توسط aristolochic acid شوند (۲۹). به نظر می رسد که در این تحقیق پیش درمانی با عصاره آبی ریشه شیرین بیان از طریق ترکیبات موجود در ریشه شیرین بیان از جمله Glycyrrhizin و ACTH و Glycyrrhetic acid فعالیت رنین و آلدسترون شده و آکالالوز متابولیک با کاهش شدید پتاسیم را سبب می شود (۳۰). به نظر می رسد که در این تحقیق، پیش درمانی با عصاره آبی ریشه شیرین بیان از طریق فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی ترکیباتش باعث کاهش سطح سدیم سرم می شود.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تجویز خوارکی عصاره آبی ریشه شیرین بیان در مدل های مبتلا به اختلال در عملکردهای کلیوی در موش های صحرایی موجب تغییرات مطلوب و سودمند می شود. با انجام پژوهش های بیشتر، در صورت تأیید نتایج فوق، افزودن عصاره ریشه شیرین بیان به رژیم غذایی افراد مبتلا به اختلال در عملکردهای کلیوی توصیه می شود.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری صمیمانه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز تشکر و قدردانی به عمل می آید.

## REFERENCES

- Barcelo S, Gardiner JM, Gesher A, Chipman JK. CYP2E1-mediated mechanism of antigenotoxicity of the broccoli constituents sulforaphane. *Carcinogenesis* 1997;17:277-82.
- Pyo YH, Lee TC, Logendra L, Rosen RT. Antioxidant activity and phenolic compounds of swiss chard (*Beta vulgaris* subspecies *cycla*) extracts. *Food Chem* 2004; 85; 19-26.
- Yuspa SH. Overview of carcinogenesis: past present and future. *Carcinogenesis* 2000;21:341-44.

افزایش علائم التهابی از جمله TNF-a و IL-6 و C-reactive (CRP) را کاهش می دهند (۱۸).

علاوه بر این، Nabavi و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که القاء ویتامین C و کورستین کلیده را در برابر استرس های اکسیداتیو القاء شده توسط فلورید محافظت می کنند (۱۹). Mطالعه Liu و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نشان داد که کورستین اثرات محافظت کننده نفروپاتی دارد و التهاب کلیوی القاء شده توسط سرب را از طریق تعدیل مسیرهای پیام رسانی MAPKs , NF-KB مهار می کند و از این طریق باعث کاهش سطوح افزایش یافته کراتینین اوره، اسید اوریک و ROS سرم القاء شده توسط سرب می شوند (۲۰).

Glabradin جدا شده از شیرین بیان دارای فعالیت ضد نفرتیک است و باعث کاهش سطوح کراتینین سرم و نیتروژن اوره در موش های مبتلا به بیماری های گلومرولی می شود (۲۱).

در مطالعه Wan Arjumano و همکارانش مشخص شد که Glycyrrhizic acid دارای نقش حفاظتی بر علیه مسمومیت Cisplatin نفروپاتی و اختلال در ساختار کلیوی القاء شده توسط دارد که این عمل از طریق اصلاح آنزیم های آنتی اکسیدانی و جلوگیری از استرس های اکسیداتیو صورت می گیرد. Glycyrrhizic acid به صورت وابسته به دوز می تواند سطوح کراتینین و BUN از علائم مسمومیت کلیوی را کاهش دهد (۲۲).

Glycyrrhizin می تواند آسیب های کلیوی را در موش های صحرایی مبتلا به نقایص کلیوی القاء شده توسط gentamicin بهبود بخشد (۲۳). عصاره شیرین بیان به طور معنی داری غلظت کورتیزول، ACTH و آلدسترون و پتاسیم را کاهش می دهد (۲۴). مکمل غذایی Glycyrrhetic acid، Glycyrrhetic acid می دهد (۲۵). سرمی پتاسیم را در بیماران همودیالیزی کاهش می دهد. Glycyrrhetic acid آنزیم ۱۱- بتا- هیدروکسی استروئید دی هیدروژناز ۲ را مهار کرده و به موجب آن توانایی کورتیزول برای اتصال به گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی کلونیک افزایش می یابد و به طور موثری پتاسیم سرم را کاهش می دهد (۲۵). Mطالعه Li و همکارانش در سال ۲۰۱۰ نشان داد که Isoliqurtigenin ممکن است یک عامل درمانی قوی برای

4. Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 2001;21:381-406.
5. Asl MN, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008;22:709-24.
6. Williamson EM. Liquorice. In. Daniels CW, ed. Potters cyclopedia of herbal medicines. UK: Saffron Walden; 2003. P.269-71.
7. Kalaiarasi P, Pugalendi KV. Antihypoglycemic effect of 18 beta-glycyrrhetic acid, aglycone of glycyrrhizin, on streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2009;15:606: 269-73.
8. Yokozawa T, Cho EJ, Rhyu DY, Shibahara N, Aoyagi K. Glycyrrhiza Radix attenuates peroxynitrite-induced renal oxidative damage through inhibition of protein nitration. *Free Radic Res* 2005;39: 203-11.
9. Waters NJ, Waterfield CJ, Farrant RD, Holmes E, Nicholson JK. Metabonomic deconvolution of embedded toxicity: application to thioacetamide hepato-and nephrotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2005;18:639-54.
10. Huo HZ, Wang B, Liang YK, Bao YY, Gu Y. Hepatoprotective and antioxidant effects of licorice extract against CCl<sub>4</sub>-induced oxidative damage in rats. *Int J Mol Sci* 2011;12:6529-43.
11. Sirag MH. Biochemical studies on thioacetamide toxicity in male albino rats and the role of tomato juice as an antioxidant. *Forensic Med Clin Toxicol* 2007;99-114.
12. Madani H, Talebolhosseini M, Asgary S, Naderi GH. Heoatoprotective activity of silybum marianum and cichorium intybus against thioacetamide in rat. *Pak J Nutr* 2008;7:172-176.
13. Fatehi F, Taghavi NM, Hasanshahi GH, Hoseini J, Jamali Z. Evaluation of effects of angi-pars on kidney, brain and liver tissue of chronic diabetic rats. *J Rafsanjan Univ Med Scie* 2013;12:185-94.
14. Clarkson MR, Fridewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute kidney injury. In: Brenner BM, Livine SA, editors. *Brenner and Rector's the kidney*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p.943-86.
15. Baker EA, Smuckler EA. Nonhepatic thioacetamide injury. The morphologic features of proximal renal tubular injury. *Am J Pathol* 1974;74:576-90.
16. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Dose ascorbic acid protect against contrast induced-acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography-a systemic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2167-75.
17. Lee CK, Son SH, Park KK, Park JH, Lim SS, Kim SH, et al. Licochalcone A inhibits the growth of colon carcinoma and attenuates cisplatin-induced toxicity without a loss of chemotherapeutic efficacy in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;103:48-54.
18. Faddah LM, Abdel Baky NA, Al-Rasheed NM, Fatani AJ, Atteya M. Role of quercetin and arginine in ameliorating nano zinc oxide-induced nephrotoxicity in rats. *BMC Complement Altern Med* 2012;12:60.
19. Nabavi SM, Nabavi SF, Habtemariam S, Moghaddam AH, Latifi AM. Ameliorative effects of quercetin on sodium fluoride-induced oxidative stress in rats kidney. *Ren Fail* 2012;34:901-906.
20. Liu CM, Sun YZ, Sun JM, Ma JQ, Cheng C. Protective role of quercetin against lead-induced inflammatory response in rat kidney through the ROS-mediated MAPKs and NF-KB pathway. *Biochm Biophys Acta* 2012;1820:1693-703.
21. Fukai T, Satoh K, Nomura T, Sakagami T. Preliminary evaluation of antinephritis and radical scavenging activities of glabridin from Glycyrrhiza glabra. *Fitoterapia* 2003;74:624-29.
22. Arjumand W, Sultana S. Glycyrrhizic acid: a phytochemical with a protective role against cisplatin-induced genotoxicity and nephrotoxicity. *Life Sci* 2011;89:422-29.
23. Sohn EJ, Kang DJ, Lee HS. Protective effects of glycyrrhizin on gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Pharm Toxicol* 2003;93:116-22.
24. Al-Qarawi AA, Abdel-Rahman HA, Ali BH, El Mougy SA. Liquorice an the adrenal-kidney-pituitary axis in rats. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1525-27.
25. Farese S, Kruse A, Pasch A, Dick B, Frey BM, Uehlinger DE, et al. Glycyrrhetic acid food supplementation lowers serum potassium concentration in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009;76:877-84.
26. Li J, Kang SW, Kim JL, Sung HY, Kwun IS, Kang YH. Isoliquiritigenin entails blocked of TGF-beta1-SMAD signaling for retarding high glucose-induced mesangial matrix accumulation. *J Agric Food Chem* 2010;58:3205-12.

27. Hou S, Zheng F, Li Y, Gao L, Zhang F. The protective effect of glycyrrhizic acid on renal tubular epithelial cell injury induced by high glucose. *Int J Mol Sci* 2014;15:15026-43.
28. Zhong WD, He HC, Ou RB, Bi XC, Dai QS, Han ZD, et al. Protective effect of ganoderan on renal damage in rats with chronic glomerulonephritis. *Clin Invest Med* 2008;31:E212-17.
29. Wang HL, Zhang JY, Huang J. Effects of glycyrrhizic acid and prednisone on pathological and ultrastructural changes of kidney in rats with chronic aristolochic acid nephropathy. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2007;27:45-49.
30. Kumar Anil, Dora Jyotsna. Review on *glycyrrhiza glabra* (Liquorice). *JPSI* 2012;1-4.