

مقایسه اثرات حفاظتی مکمل امگا ۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان بر اختلال در عملکرد کلیوی القا شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۵/۱۲ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۵

چکیده

زمینه و هدف: تیواستامید باعث ایجاد سوء عملکرد کلیوی می‌گردد. در مطالعه حاضر اثر حفاظتی مکمل امگا ۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان بر اختلال در عملکرد کلیوی القاء شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ۶۳ سر موش صحرایی نر به ۹ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل، گروه شاهد: دریافت کننده ۰/۴ ml روغن زیتون به عنوان حلال مکمل امگا ۳ روغن ماهی، گروه تیواستامید: دریافت کننده ۱۵۰ mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی در پایان دوره آزمایش، گروه‌های تجربی ۳ و ۲: مکمل امگا ۳ روغن ماهی در مقادیر ۳۰۰ mg/kg و ۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰ روزانه بصورت دهانی طی ۳ ماه و ۱۵۰ mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی در پایان دوره آزمایش دریافت کردند. گروه‌های تجربی ۳ و ۲: عصاره آبی ریشه شیرین بیان در مقادیر ۳۰۰ mg/kg و ۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰ روزانه بصورت دهانی طی ۳ ماه و سپس ۱۵۰ mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی دریافت کردند. از همه حیوانات بعد از پایان آزمایش خونگیری به عمل آمد. سطوح سرمی کراتینین، نیتروژن اوره خون، سدیم و پتاسیم اندازه گیری شدند. مقاطع بافتی از کلیه حیوانات تهیه شده و به روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی گردید و مطالعات بافتی صورت گرفت.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی BUN در تمام گروه‌های تجربی ۳ و ۲ و در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید افزایش نشان داد ولی معنی‌دار نبود. میانگین سطح سرمی پتاسیم در گروه تجربی ۲ در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید بطور معنی‌داری کاهش نشان داد. میانگین سطح سرمی سدیم در تمام گروه‌های تجربی ۳ و ۲ و در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید بطور معنی‌داری کاهش نشان داد. میانگین سطح سرمی کراتینین در تمام گروه‌های تجربی ۳ و ۲ و در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید تغییر معنی‌داری را نشان نداد. ($p \leq 0.05$) پیش‌درمانی با عصاره آبی ریشه شیرین بیان در تمام دوزها سطح سرمی BUN را در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید افزایش داد ولی معنی‌دار نبود. پیش‌درمانی با عصاره آبی ریشه شیرین بیان در تمام دوزها سطوح سرمی پتاسیم و سدیم را در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید بطور معنی‌داری کاهش داد. پیش‌درمانی با ۳۰۰ mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان سطح سرمی کراتینین را در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید بطور معنی‌داری کاهش داد ($p \leq 0.05$). تمام گروه‌های تجربی باعث بهبود تغییرات بافتی کلیه در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید شده و این اثرات حفاظتی وابسته به دوز است. تمام گروه‌های تجربی باعث بهبود تغییرات بافتی کلیه در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید شده و این اثرات حفاظتی وابسته به دوز است.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه اثر حفاظتی مکمل امگا ۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان بر اختلال در عملکرد کلیوی القا شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر را نشان داد.

کلمات کلیدی: ریشه شیرین بیان، مکمل امگا ۳ روغن ماهی، تیواستامید، عملکرد کلیوی، موش صحرایی نر

داوود مقدم نیا^{۱*}، مختار مختاری^۳، سعید خاتم ساز^۲

^۱گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران
^۲گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
^۳گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

* نویسنده مسئول:

گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۰۹۱۷-۱۸۱۱۹۶۳
E-mail: M.mokhtari246@yahoo.com

مقدمه

کلیه‌ها داوطلب صدمه بوسیله گونه اکسیژن واکنشی (ROS) می‌باشند. ^۱ صدمه کلیوی می‌تواند بوسیله افزایش حجم جریان خون کلیه‌ها و فیلتر شدن مقادیر زیادی از سموم (که می‌تواند در لوبول‌های کلیوی تغلیظ شوند) ایجاد گردد. پاسخ کلیه‌ها به سموم شروع ایجاد انواع طرح‌های مورفولوژیکی متعدد همراه با تغییرات interstitial با توبولی تا آسیب نفرونی می‌باشد. ^۲

اسیدهای چرب غیر اشباع بر اساس محل پیوند دوگانه از کربن متیل انتهایی که کربن امگا نامیده می‌شوند نامگذاری می‌شوند. اسید چرب ایکوزاپنتانویک اسید (EPA) و دوکوهگزانویک اسید (DHA) در دسته اسید چرب امگا ۳ قرار می‌گیرند. این اسیدها نمی‌توانند توسط انسان سنتز شوند و باید توسط رژیم غذایی بدست آیند. منابع اصلی امگا ۳ روغن ماهی و پلانکتون‌های دریایی و ماهی‌های اقیانوسی می‌باشند. ^۳ در مطالعه Ashtiyani و همکاران در سال ۲۰۱۲ مشخص گردید که القا دهانی مکمل امگا ۳ صدمه بافتی، استرس اکسیداتیو و سوء عملکرد کلیوی القاشده توسط reperfusion راکاهش می‌دهد. ^۴ در مطالعه Aukema و همکاران در سال ۲۰۱۳ مشخص گردید که رژیم غذایی روغن ماهی باعث بهبود صدمه گلو مری کلیوی می‌گردد. ^۵

شیرین بیان با نام علمی *Glycyrrhiza glabra* گیاهی از خانواده لگو میناسه است. شیرین بیان گیاهی چند ساله با ساقه ای به طول ۰/۵ تا یک متر با برگ‌های متناوب مرکب از ۴ تا ۷ زوج برگچه، میوه ای به رنگ خرمایی با ریشه ریزومی خزننده با قطعات استوانه ای و با مقطع زرد رنگ است. ریشه و ریزوم‌های گونه شیرین بیان دارای استفاده‌های دارویی گسترده می‌باشد. ریشه شیرین بیان در التیام زخم، حفاظت کبدی و قلب موثر می‌باشد. ^۶ ترکیبات جدا شده از شیرین بیان شامل ساپونین‌ها، تری‌ترین، فلاونوئیدها، آسکوربیک اسید، ایزوفلاونوئیدها، چالکون‌ها، گلیسیریزیک اسید، فیتواسترول و کورستین می‌باشد. تری‌ترین‌های موجود در ریشه شیرین بیان شامل licorice acid, isoliquirtigenin, glabradin, isoglabrolide, glycyrrhol می‌باشد. ^۷ تحقیقات Kalirasi و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داد که القای خوراکی 18B-glycyrrhetic acid با گلی بنگلامید به مدت ۴۵ روز

به موش‌های دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین باعث بهبود سطوح گلوکز و انسولین پلاسما می‌گردد. ^۸ همچنین عصاره G-radix می‌تواند کلیه‌ها را در برابر استرس‌های اکسیداتیو القا شده توسط پیروکسی نیتريت حفاظت کند. ^۹

مسمومیت کلیوی و لیپیدی با اثرات سمی داروها ارتباط دارد. دوزهای بالای این داروها می‌تواند باعث نارسایی کلیوی و سوء عملکرد لیپیدی گردد. داروی تیواستامید یک ترکیب ارگانیک با فرمول CH₃CSNH₂ می‌باشد. تیواستامید بطور عمومی به عنوان کشنده قارچها و یک سم قوی کبدی به کار می‌رود. ^{۱۰} تیواستامید یک سوپرات نفروتوکسیک قوی است. ^{۱۱} تیواستامید توسط سیستم اکسیداز به متابولیت‌های سمی اش Sulfene متابولیزه می‌شود که سپس در میان چندین اندام از جمله پلاسما، کبد، کلیه، مغز استخوان، آدرنال و دیگر بافتها پخش می‌شود. ^{۱۲ و ۱۳}

با توجه به شیوع بیماری کلیوی و عوارض زیاد داروهای شیمیایی نیاز به داروهایی با حداقل عوارض و درجه اطمینان که بتوان از آنها استفاده کرد بیش از پیش احساس می‌شود و با توجه به عوارض جانبی کم اسید چرب غیر اشباع امگا ۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان در این تحقیق به مقایسه اثر حفاظتی مکمل امگا ۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان بر سوء عملکرد کلیوی القا شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه تجربی تعداد ۶۳ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۰±۲۰۰ گرم و محدوده سنی ۳-۵ ماه استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی در ۹ گروه ۷ تایی تا زمان انجام آزمایش در شرایط استاندارد با دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتیگراد و با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه داری شدند. آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار گرفت و جز در زمان آزمایش به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند و فقط یکبار تحت آزمایش قرار گرفتند. ملاحظات اخلاقی در مورد حیوانات رعایت گردید.

تیمار حیوانات

حیوانات مورد آزمایش به ۹ گروه ۷ تایی تقسیم شدند که عبارتند از: گروه کنترل: حیوانات این گروه تحت تاثیر هیچگونه استرسی از جمله تزریق دهانی قرار نگرفتند. گروه شاهد ۱: حیوانات این گروه ۴ml/روغن زیتون به عنوان حلال مکمل امگا ۳ روغن ماهی روزانه بصورت دهانی به مدت ۳ ماه دریافت کردند. گروه شاهد ۲: حیوانات این گروه ۱۵۰mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی در پایان دوره آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی ۱: حیوانات این گروه ۱۰۰mg/kg مکمل امگا ۳ روغن ماهی روزانه بصورت دهانی طی ۳ ماه و ۱۵۰mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی در پایان دوره آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی ۲: حیوانات این گروه ۲۰۰mg/kg مکمل امگا ۳ روغن ماهی روزانه بصورت دهانی طی ۳ ماه و ۱۵۰mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی در پایان دوره آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی ۳: حیوانات این گروه ۳۰۰mg/kg مکمل امگا ۳ روغن ماهی روزانه بصورت دهانی طی ۳ ماه و ۱۵۰mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی در پایان دوره آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی ۴: حیوانات این گروه ۱۰۰mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان روزانه بصورت دهانی طی ۳ ماه و ۱۵۰mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ ماهه آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی ۵: حیوانات این گروه ۲۰۰mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان روزانه بصورت دهانی طی ۳ ماه و ۱۵۰mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ ماهه آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی ۶: حیوانات این گروه ۳۰۰mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین بیان روزانه بصورت دهانی طی ۳ ماه و ۱۵۰mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ ماهه آزمایش دریافت کردند. انتخاب دوز مصرفی تیواستامید و دوزهای مصرفی عصاره آبی ریشه شیرین بیان و مکمل امگا ۳ روغن ماهی با توجه به مطالعات قبلی صورت گرفت. ۱۶-۱۴

۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق کلیه حیوانات تحت تأثیر بی‌هوشی با اتر قرار گرفته و خونگیری مستقیم از قلب به عمل آمد. نمونه‌های خونی بدست آمده ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شد و به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۵۰۰۰ در

دقیقه سانتریفیوژ شدند.

پس از جداسازی سرم میزان کراتینین سرم به روش کالریمتریک، نیتروژن اوره خون به روش آنزیماتیک، سدیم و پتاسیم سرم با روش Flame Photometer اندازه گیری شدند. ۱۷ برای آنالیز بافتی کلیه‌ها جدا شده و نمونه‌های بافتی تهیه شده و با روش هماتوکسیلین-ئوزین رنگ آمیزی شدند و نواحی بافتی تبول پروکسیمال هر کلیه با بزرگنمایی‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت و تغییرات آن مشخص گردید. ۱۸

روش آماری نتایج

داده‌ها بر اساس برنامه SPSS18 و آزمون آماری ANOVA و تست توکی (Tukey-HSD) تجزیه و تحلیل شدند و مقادیر $p \leq 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

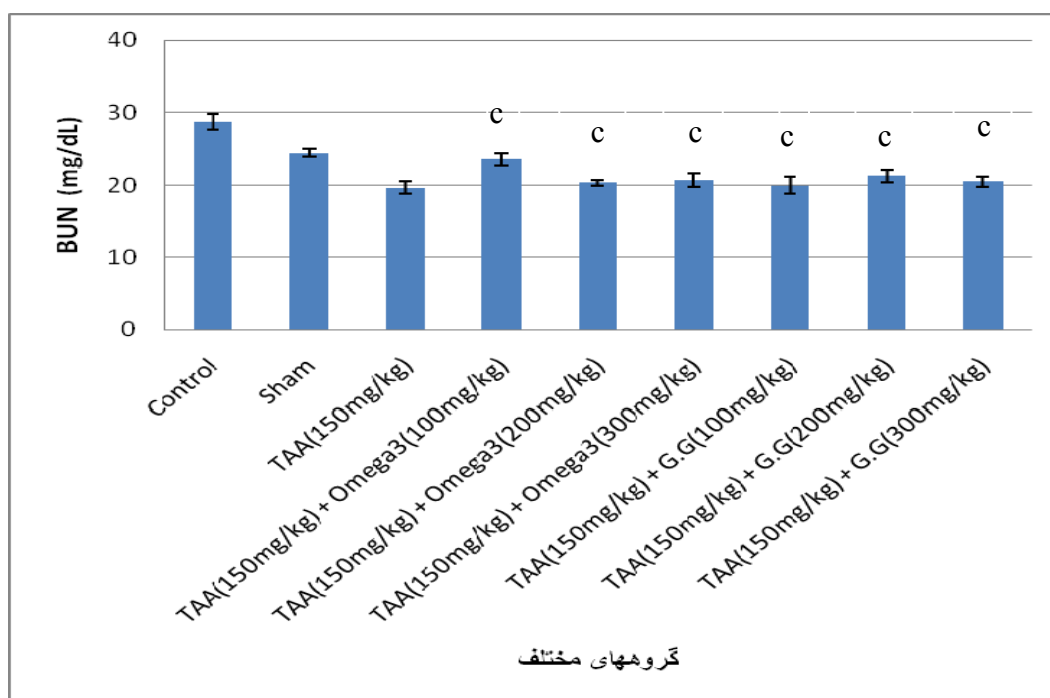
نتایج

مطالعات آماری و مقایسه میانگین غلظت سرمی BUN، سدیم، پتاسیم و کراتینین بین گروه‌های تجربی، کنترل، شاهد و تیواستامید انجام گرفت. نتایج همراه با محاسبات آماری در قالب جداول آورده شده است. بررسی آماری توسط تست Tukey انجام گرفته است و $p \leq 0.05$ مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی دار بین گروه های تجربی، کنترل، شاهد و تیواستامید بوده است.

میانگین غلظت BUN سرم در گروه دریافت کننده داروی تیواستامید در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت BUN سرم در تمام گروه های تجربی دریافت کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی و تیواستامید نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت BUN سرم در گروه های تجربی ۶ و ۵ و ۴ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی داری نشان داد. علاوه بر این میانگین غلظت BUN سرم در گروه های تجربی ۶ و ۵ و ۴ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید افزایش یافته ولی معنی دار نبود. این نشان می دهد که گروه های تجربی ۶ و ۵ و ۴ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید تا حدودی باعث بهبود سطوح کاهش یافته

کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی و تیواستامید نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی‌داری نشان داد. علاوه براین میانگین غلظت سدیم سرم در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی و تیواستامید نسبت به گروه دریافت‌کننده تیواستامید کاهش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت سدیم سرم در گروه‌های تجربی ۴ و ۵ و ۶ دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی‌داری نشان داد. علاوه براین میانگین غلظت سدیم سرم در تمام گروه‌های تجربی ۴ و ۵ و ۶ دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت‌کننده تیواستامید کاهش معنی‌داری نشان داد. به نظر می‌رسد که در گروه‌های تجربی ۴ و ۵ و ۶ دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید غلظت سدیم بطور معنی‌داری کاهش یافته است ($p \leq 0.05$) (نمودار ۳).

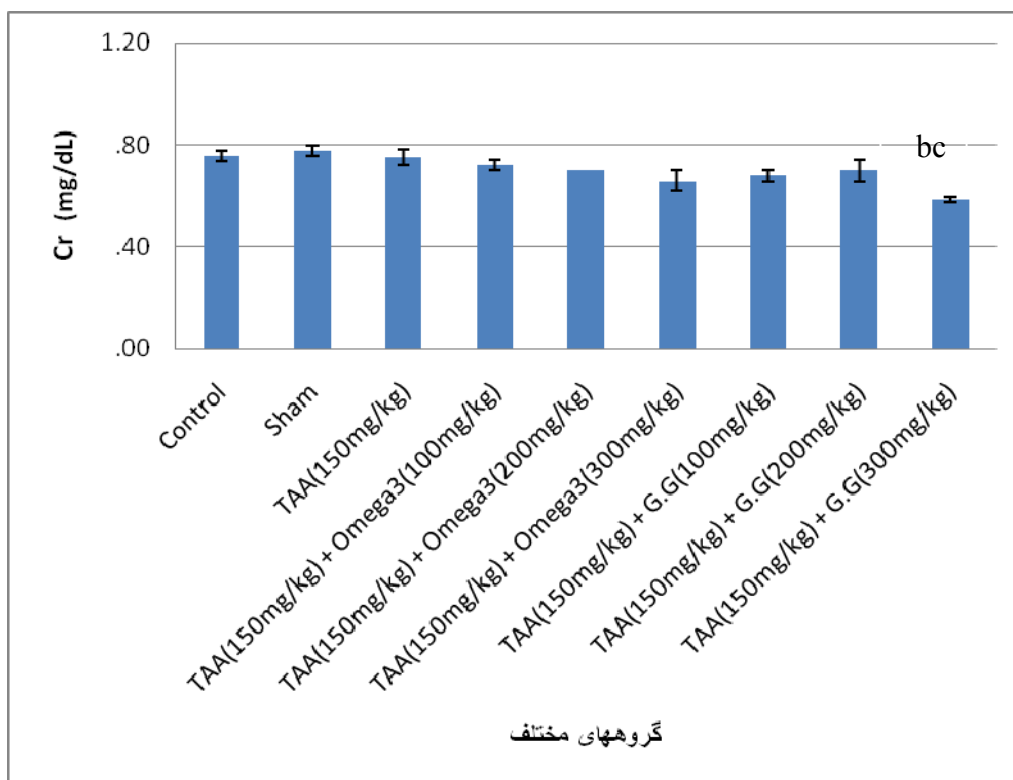
BUN الفاشده توسط تیواستامید گردیدند. ($p \leq 0.05$) (نمودار ۱). مقایسه میانگین غلظت کراتینین سرم بین گروه‌های تجربی دریافت‌کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی، کنترل، شاهد و تیواستامید تغییر معنی‌داری را نشان نداد میانگین غلظت کراتینین سرم تنها در گروه تجربی دریافت‌کننده ۳۰۰ mg/kg عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی‌داری نشان داد. علاوه براین میانگین غلظت کراتینین سرم در گروه‌های تجربی ۴ و ۵ و ۶ دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت‌کننده تیواستامید تغییر معنی‌داری نشان نداد ($p \leq 0.05$) (نمودار ۲). میانگین غلظت سدیم سرم در گروه دریافت‌کننده تیواستامید نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش نشان داد ولی تغییر معنی‌دار نبود. میانگین غلظت سدیم سرم در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده



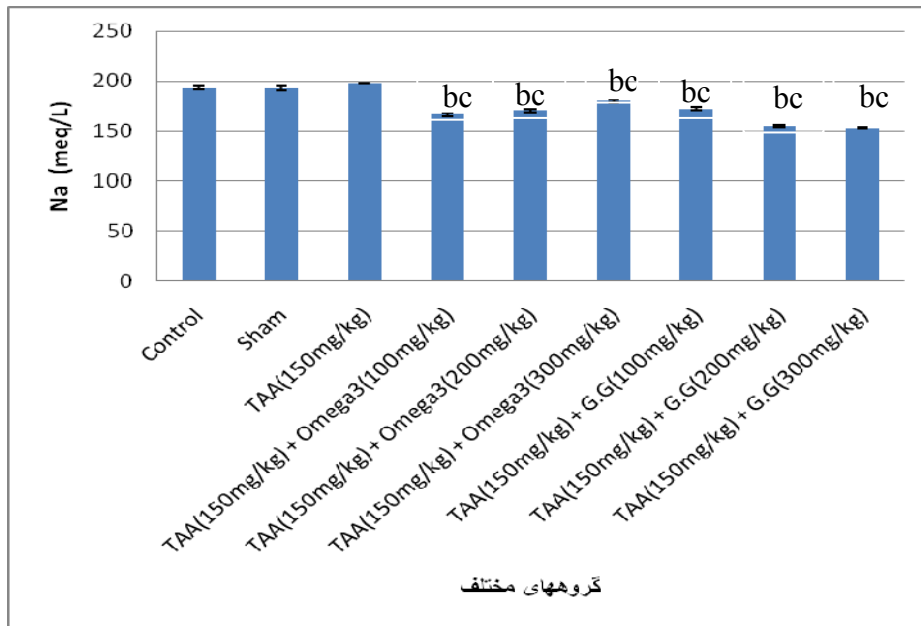
نمودار ۱: مقایسه میانگین غلظت BUN سرم به دنبال تاثیر مکمل امگا ۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان با مقادیر مختلف در گروه‌های مورد آزمایش: حرف a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه شاهد مثبت با گروه‌های کنترل و شاهد در سطح $P < 0.05$ ، حرف b نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه شاهد مثبت با گروه‌های تجربی در سطح $P < 0.05$ ، حرف c نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه کنترل و شاهد با گروه‌های تجربی در سطح $P < 0.05$ می‌باشد.

تیواستامید نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش معنی داری نشان داد. علاوه بر این میانگین غلظت پتاسیم سرم در تمام گروه های تجربی ۶ و ۵ و ۴ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید کاهش معنی داری نشان داد. به نظر می رسد که گروه های تجربی دریافت کننده ۱۰۰ mg/kg و ۲۰۰ mg/kg عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید دارای اثرات حفاظتی بر غلظت پتاسیم می باشند چون تغییر معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان ندادند ($p \leq 0.05$) (نمودار ۴).

میانگین غلظت پتاسیم در گروه دریافت کننده داروی تیواستامید در مقایسه با گروه کنترل و شاهد افزایش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت پتاسیم سرم تنها در گروه تجربی دریافت کننده ۳۰۰ mg/kg مکمل امگا ۳ روغن ماهی و تیواستامید نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی داری نشان داد. علاوه بر این میانگین غلظت پتاسیم سرم تنها در گروه تجربی دریافت کننده ۲۰۰ mg/kg مکمل امگا ۳ روغن ماهی نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید کاهش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت پتاسیم سرم تنها در گروه تجربی دریافت کننده ۲۰۰ mg/kg عصاره آبی شیرین بیان و

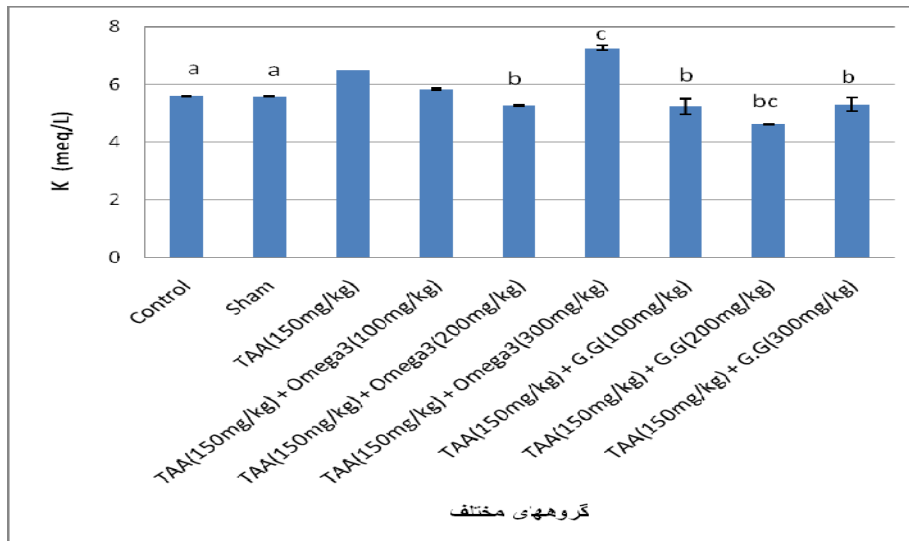


نمودار ۲: مقایسه میانگین غلظت کراتینین سرم به دنبال تاثیر مکمل امگا ۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان با مقادیر مختلف در گروه های مورد آزمایش حرف a نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه شاهد مثبت با گروه های کنترل و شاهد در سطح $P < 0.05$ ، حرف b نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه شاهد مثبت با گروه های تجربی در سطح $P < 0.05$ ، حرف c نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه کنترل و شاهد با گروه های تجربی در سطح $P < 0.05$ می باشد.



نمودار ۳: مقایسه میانگین غلظت سدیم سرم به دنبال تاثیر مکمل امگا۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان با مقادیر مختلف در گروه‌های مورد آزمایش

حرف a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه شاهد مثبت با گروه‌های کنترل و شاهد در سطح $P < 0.05$ ، حرف b نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه شاهد مثبت با گروه‌های تجربی در سطح $P < 0.05$ ، حرف c نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه کنترل و شاهد با گروه‌های تجربی در سطح $P < 0.05$ می‌باشد.



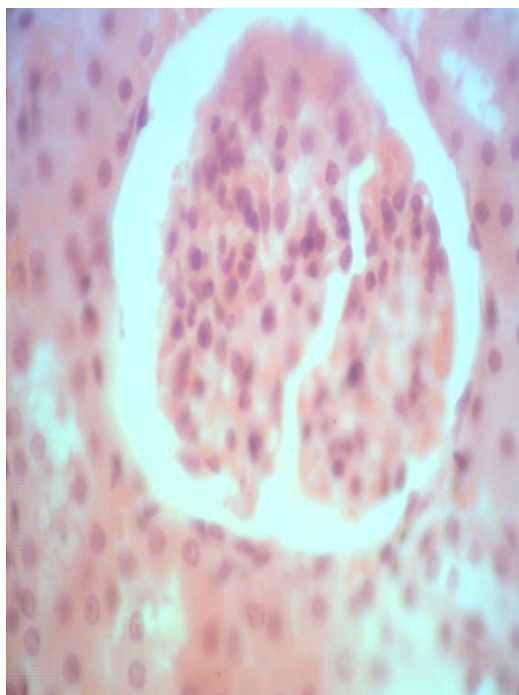
نمودار ۴: مقایسه میانگین غلظت پتاسیم سرم به دنبال تاثیر مکمل امگا۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان با مقادیر مختلف در گروه‌های مورد آزمایش

حرف a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه شاهد مثبت با گروه‌های کنترل و شاهد در سطح $P < 0.05$ ، حرف b نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه شاهد مثبت با گروه‌های تجربی در سطح $P < 0.05$ ، حرف c نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه کنترل و شاهد با گروه‌های تجربی در سطح $P < 0.05$ می‌باشد.

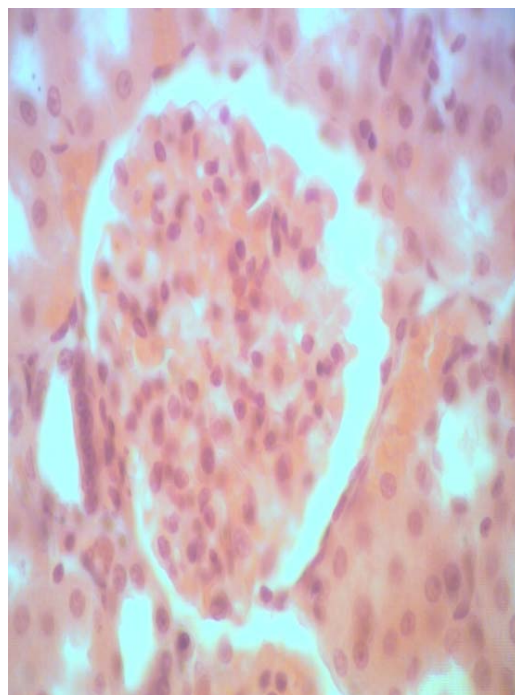
نتایج حاصل از بافت شناسی کلیه

اسلایدهای میکروسکوپی از کلیه تمام گروه های تجربی و کنترل و شاهد و گروه دریافت کننده تیواستامید تهیه شد. گروه کنترل و شاهد یک گلوبومرول طبیعی همراه با یک کپسول بومن سالم را نشان می دهد. یافته های بافت شناسی از بخش های مختلف کلیه های موشهای صحرایی تیمار شده با تیواستامید آسیب مورفولوژی کلیوی و نکروز سلولی اپیتلیالی توبولی را نشان داد (شکل A, B). در گروه دریافت کننده تیواستامید فضای کپسول بومن اکثر سلول ها بیش از حد بود (شکل C). در حالی که این مورد در گروه های تجربی ۳ و ۲ و ۱ دریافت کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی و تیواستامید به حداقل رسیده است (شکل D, E, F). علاوه بر این در گروه دریافت کننده تیواستامید سلول های خونی در بعضی از توبول های کلیوی مشاهده گردید (شکل C) در حالی که این مورد در گروه های تجربی ۳ و ۲ و ۱ مشاهده گردید (شکل G, H, I) که بیشترین تیواستامید وجود نداشت (شکل D, E, F). در گروه دریافت کننده تیواستامید در بعضی از نواحی کپسول کلیوی ارتشاح سلولی رویت شد (شکل C) در حالی که این مورد در گروه های تجربی ۳ و ۲ و ۱ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید به ندرت دیده شد (شکل G, H, I) که بیشترین اثر حفاظتی در گروه تجربی ۶ مشاهده گردید (شکل I) و این اثرات وابسته به دوز است.

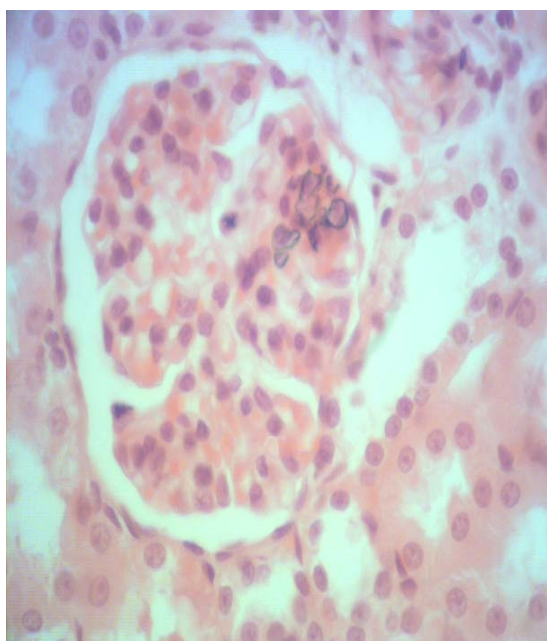
دریافت کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی و تیواستامید به ندرت دیده شد (شکل D, E, F). در گروه دریافت کننده تیواستامید فضای کپسول بومن اکثر سلول ها بیش از حد بود (شکل C) در حالی که این مورد در گروه های تجربی ۳ و ۲ و ۱ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید به ندرت دیده شد (شکل G, H, I) که بیشترین تیواستامید به حداقل رسیده است (شکل D, E, F). علاوه بر این در گروه دریافت کننده تیواستامید سلول های خونی در بعضی از توبول های کلیوی مشاهده گردید (شکل C) در حالی که این مورد در گروه های تجربی ۳ و ۲ و ۱ مشاهده گردید (شکل G, H, I) که بیشترین تیواستامید وجود نداشت (شکل D, E, F). در گروه دریافت کننده تیواستامید در بعضی از نواحی کپسول کلیوی ارتشاح سلولی رویت شد (شکل C) در حالی که این مورد در گروه های تجربی ۳ و ۲ و ۱ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید به ندرت دیده شد (شکل G, H, I) که بیشترین اثر حفاظتی در گروه تجربی ۶ مشاهده گردید (شکل I) و این اثرات وابسته به دوز است.



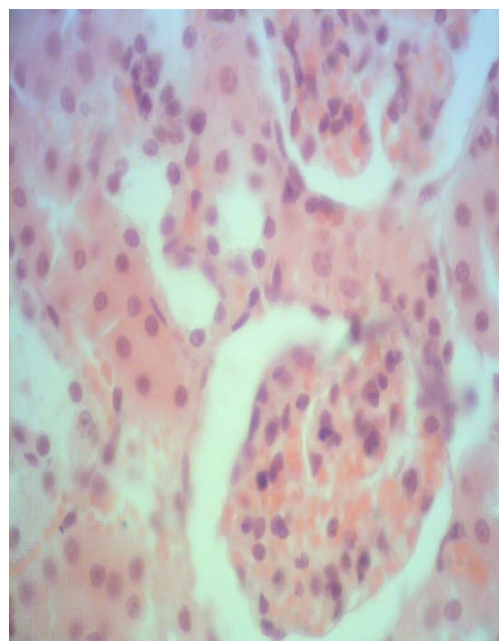
A



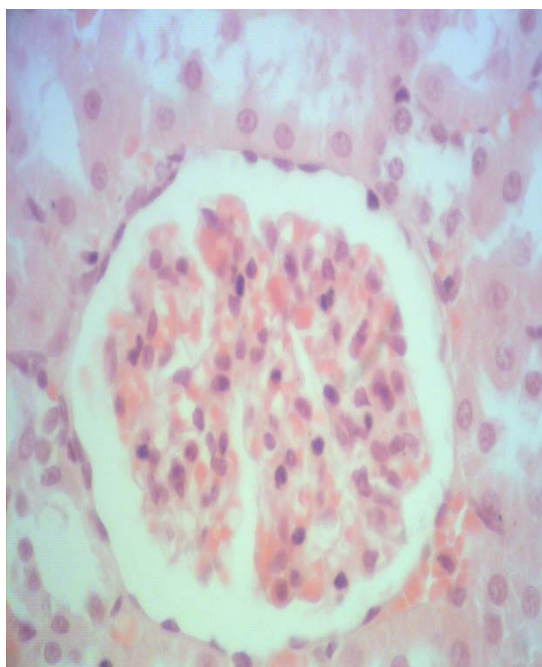
B



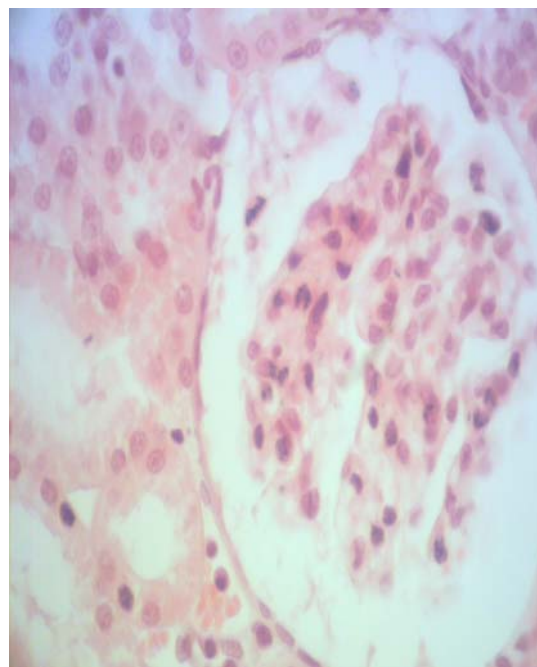
C



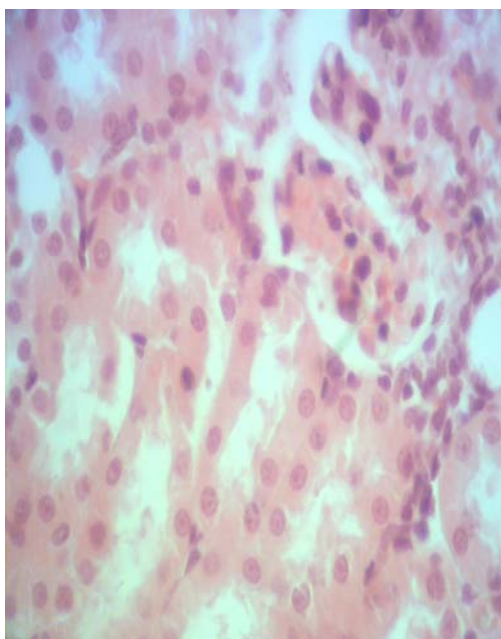
D



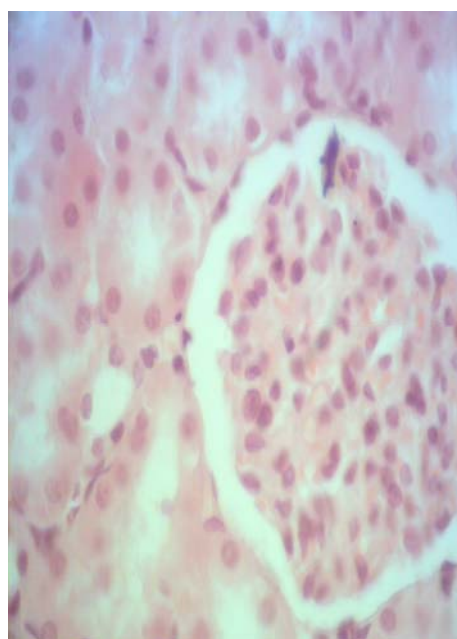
E



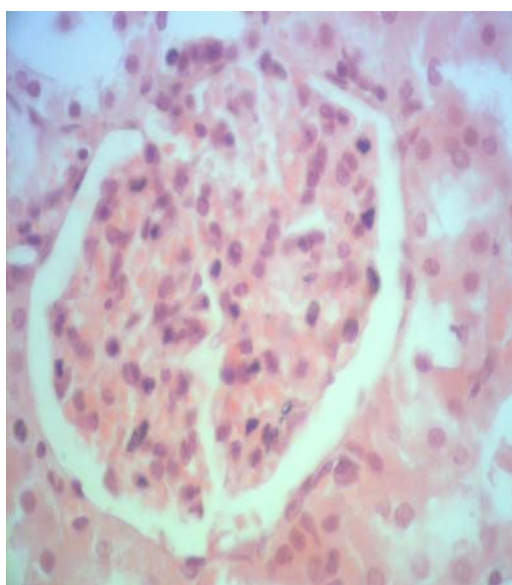
F



G



H



I

فتو میکروگراف بافت کلیه در گروه های مختلف X40. شکل A: گروه کنترل. که یک گلو مرون طبیعی همراه با یک کپسول بومن سالم را نشان می دهد. شکل B: گروه شاهد. که یک گلو مرون طبیعی همراه با یک کپسول بومن سالم را نشان می دهد. شکل C: گروه دریافت کننده تیواستامید را نشان می دهد که در آن سلول های توبولی نکروزه شده اند و سلول های التهابی در گلو مرون ها مشاهده می شوند و فضای کپسول بومن گشاد است. اشکال D, E, F: پیش درمانی با مکمل امگا ۳ روغن ماهی به ترتیب با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۳۰۰ mg/kg به مدت ۳ ماه در طرح های وابسته به دوز تغییرات اپیتلیالی 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. اشکال G, H, I: پیش درمانی با عصاره آبی ریشه شیرین بیان به ترتیب با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۳۰۰ mg/kg به مدت ۳ ماه در طرح های وابسته به دوز تغییرات اپیتلیالی 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.

بحث

میانگین غلظت سدیم سرم در تمام گروه‌های تجربی ۴ و ۵ و ۶ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید کاهش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت پتاسیم سرم در تمام گروه‌های تجربی ۴ و ۵ و ۶ دریافت کننده عصاره آبی شیرین بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید کاهش معنی‌داری نشان داد. ($p \leq 0.05$) این بدان معنی است که عصاره دارای اثر حفاظتی بر عملکرد کلیوی در برابر آسیب ایجاد شده توسط تیواستامید می‌باشند. بررسی‌های بافت شناسی انجام شده نیز این نتایج را تایید می‌کند.

در مطالعه Wang و همکاران در سال ۲۰۱۲ مشخص گردید که کورستین و allopurinol، صدمه کلیوی را در موش‌های درمان شده با STZ و فعالیت عامل التهابی NLR3 کلیوی و تجمع لیپیدی تنظیم می‌کند. در این مطالعه مشخص گردید که فلاونوئید کورستین موجود در رژیم غذایی و allopurinol منجر به تسکین و بهبود افزایش سطوح اوره و سوء عملکرد لیپیدی می‌گردد. نفروپاتی القا شده توسط استرپتوزوتوسین باعث افزایش غلظت اوره، سوء عملکرد لیپیدی و افزایش بیان ترکیبات التهابی کلیه NLR3، پروتئین‌های مرتبط با مرگ سلولی، Caspase-1 می‌گردد که نتیجه آن افزایش IL-18 و IL-1B و به دنبال آن صدمات مخرب کلیوی می‌گردد. درمان با کورستین و allopurinol، پروتئین‌های مرتبط با انتقال اورات کلیوی را تنظیم کرده و از این طریق افزایش اوره سرم را کاهش می‌دهد و ژن‌های مرتبط با متابولیسم لیپید را تنظیم کرده تا تجمع لیپید کلیوی را در موش‌های صحرایی درمان شده با STZ بهبود بخشد.^{۱۹} در مطالعه Chen و همکاران در سال ۲۰۱۲ اثرات کورستین بر بیان Nf-KB p65 در سیستم Ubiquitin-proteasome کلیوی موش‌های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. در آسیب شناسی proteinuria در مبتلایان به نفروپاتی دیابتی ممکن است که بیان افزایش یافته Nuclear factor-KB القا شده توسط سیستم Ubiquitin-proteasome دخالت داشته باشد. کورستین ممکن است اثرات محافظت کننده کلیوی از طریق کاهش بیان Nf-KB p65 داشته باشد و از این طریق باعث کاهش سطوح افزایش یافته نیتروژن اوره و کراتینین سرم در مبتلایان به نفروپاتی

دیابتی گردد.^{۲۰} در مطالعه Wang و همکاران در سال ۲۰۱۳ اثرات محافظتی کورستین بر مسمومیت سلولی القا شده توسط کادمیوم در سلول‌های توبولی پروکسیمال موش صحرایی کشت داده شده مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعات اثرات محافظتی کورستین را تأیید کردند.^{۲۱} در مطالعه Noorafshan و همکاران در سال ۲۰۱۲

مشخص گردید که کورستین دارای اثرات محافظتی بر بافت کلیوی در موش‌های صحرایی می‌باشد و همچنین دارای نقش تصحیح کننده بر ساختار کلیوی است.^{۲۲} در مطالعه Ciftci و همکاران مشخص شد که کورستین و Chrysin بر مسمومیت نفرونی القا شده توسط 2,3,7,8-tetra chlorodi benzo p-diaxin در اثرات تصحیح کننده و بهبود دهنده می‌باشند.^{۲۳} در مطالعه Parbhit و همکاران اثرات ضد genotoxic و isoliquiritin شیرین بیان بررسی گردید. نتایج دلالت بر این دارند که این ترکیب اثرات محافظتی و ضد سرطانی خود را از طریق مهار ROS اعمال می‌کند.^{۲۴}

در مطالعه Toshio Fukai و همکاران (۲۰۰۳) مشخص گردید که پرنیل فلاونوئیدها دارای فعالیت خنثی کننده رادیکال‌های آزاد و ضد نفریت می‌باشند. در این مطالعه فعالیت ضد نفریت ۵ پرنیل فلاونوئید شبیه به glabridin جدا شده از شیرین بیان در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری گلوامرولی مورد بررسی قرار گرفت. القای دهانی Licochalcon A، artinin E به مدت ۱۰ روز مقدار دفع پروتئین‌های ادراری را در مقایسه با موش‌های نفریتیک کاهش می‌دهد.

Licorisbflavin، moursin تراکم رادیکال سدیم آسپاراتات را افزایش می‌دهند. Licochalcone A دارای فعالیت خنثی کننده بر علیه رادیکال آنیونی سوپراکسید است.^{۲۵} در مطالعه Kazuo ohuchi و همکاران (۱۹۸۱) مشخص گردید که glycyrrhizin تولید پروستاگلندین‌ها را در موش‌های صحرایی مهار کرده و اثرات ضد التهابی خود را بر اندام‌هایی از جمله کلیه اعمال می‌کند.^{۲۶} در مطالعه Megumi Funakoshi - Tago و همکاران (۲۰۱۰) مشخص گردید که Licochalcone A فعالیت NF-KB القا شده توسط TNF- α را به وسیله مهار فعالیت IKKB مهار می‌کند و به نظر می‌رسد که از این طریق اثرات ضد التهابی خود را بر روی کلیه‌ها اعمال می‌کند.^{۲۷}

در این مطالعه میانگین غلظت پتاسیم سرم تنها در گروه تجربی دریافت کننده ۲۰۰ mg/kg مکمل امگا ۳ روغن ماهی نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید بطور معنی داری کاهش نشان داد. میانگین غلظت سدیم سرم در تمام گروه های تجربی دریافت کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی و تیواستامید نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید کاهش معنی داری نشان داد. ($p \leq 0.05$) این بدان معنی است که مکمل امگا ۳ روغن ماهی دارای اثر حفاظتی بر عملکرد کلیوی در برابر آسیب ایجاد شده توسط تیواستامید می باشد. بررسی های بافت شناسی انجام شده نیز این نتایج را تایید می کند.

در مطالعه Eberhard و همکاران در سال ۱۹۹۹ اثرات کوتاه مدت و دراز مدت روغن ماهی بر proteinuria و مورفولوژی و همودینامیک کلیوی در موش های صحرایی مبتلا به گلوومرولواسکروز خود بخودی بررسی گردید. رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا ۳ بیماری های کلیوی را تعدیل می کند. در این تحقیق مشخص گردید که در کوتاه مدت روغن ماهی بر پیشروی بیماری کلیوی از جمله همودینامیک کلیوی در موش های صحرایی اثری ندارد.^{۲۸}

در مطالعه Md. Wasim Khan و همکاران اثر محافظتی اسید چرب غیر اشباع امگا ۳ بر صدمات اکسیداتیو و مسمومیت نفرونی القا شده به وسیله سدیم نیتريت در کلیه موشهای صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. سدیم نیتريت دارای خواص کارسینوژنیک و جهش زایی است. SNT به طور معنی داری فعالیت کراتینین سرم، نیتروژن اوره خون و آنزیم های غشا بروس بوردرد و متابولیسم را تغییر می دهد.

SNT منجر به عدم تعادل معنی دار در سیستم آنتی اکسیدانی مرتبط با افزایش پیرواکسیداسیون لیپید می گردد. اسید چرب غیر اشباع امگا ۳ شدت انواع مختلف سرطان ها، بیماری های کلیوی و قلبی عروقی را کاهش می دهد. تغذیه با روغن ماهی و روغن تخم کتان همراه با SNT، تغییرات در پارامترهای کلیوی ایجاد شده توسط SNT از جمله متابولیسم کربوهیدرات و BBM را اصلاح می کند. این نتایج دلالت بر این دارد که منابع گیاهی و دریایی غنی از امگا ۳ اثرات مشابه ای در کاهش صدمات اکسیداتیو و نفروتوکسیک القا شده توسط SNT دارند.^{۲۹} در مطالعه Robert و همکاران (۲۰۱۰) اثر اسید چرب غیر اشباع امگا ۳ در درمان

بیماری های کلیوی مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات *invivo* و *invitro* اثر امگا ۳ بر مسیرهای التهابی دخیل در پیشروی بیماری های کلیوی را حمایت می کند. بررسی های کلینیکی به طور غالب متمرکز بر نفروپاتی ایمونوگلوبولین A بود. اخیراً *Lopus nephritis*، بیماری های پلی کیستیک کلیه و دیگر بیماری های گلوومرولی مورد بررسی قرار گرفته است. مشخص گردید که امگا ۳ در بیماران مبتلا به نفروپاتی Iga فشار خون را کاهش داده و باعث جلوگیری از پیشروی بیماری های کلیوی می گردد. امگا ۳ باعث جلوگیری از پیشروی بیماری های کلیوی و زنده ماندن بیمار می گردد.^{۳۰} در مطالعه Nazanin Noori و همکاران (۲۰۱۱) اثر امگا ۳ و نسبت جذب امگا ۶ به امگا ۳ در درمان التهابی و زنده ماندن دراز مدت بیماران همودیالیزی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه مشخص گردید که امگا ۳ دارای اثرات مثبت بر بهبود التهاب در بیماران همودیالیزی است.^{۳۱} در مطالعه Scott و همکاران (۱۹۹۸) اثرات مفید القای مزمن اسید چرب غیر اشباع امگا ۳ در سگ هایی با نقص در عملکرد کلیوی مورد بررسی قرار گرفت. مکمل های رژیم غذایی حاوی اسید چرب غیر اشباع در موش های صحرایی مبتلا به بیماری کلیوی باعث بهبود بیماری می گردند. در این مطالعه مشخص گردید که در گروه های دریافت کننده امگا ۳ حجم protienuria و غلظت پلاسمایی کراتینین، کلسترول و تری گلیسرید کاهش می یابد. این مطالعه نشان داد که امگا ۳ دارای اثرات محافظت کننده کلیوی است.^{۳۲}

در مطالعه Tulbas و همکاران (۲۰۱۳) اثرات محافظتی اسیدهای چرب امگا ۳ بر مسمومیت کبدی و مسمومیت نفرونی القا شده توسط DOX در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. در موش های دریافت کننده دوز واحد DOX در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری در سطوح malondial dehyde و کاهش معنی داری در سطح گلوکاتایون، سوپر اکسید دسموتاز و گلوکاتایون پیروکسیداز در بافت کبد و کلیه مشاهده گردید. به طور کلی در موش هایی که دوز واحد امگا ۳ را همراه با DOX دریافت کردند در مقایسه با گروه DOX کاهش معنی داری در سطوح MDA و افزایش معنی داری در سطوح فعالیت GSH - PX SOD، در سرم و بافت های کبد و کلیه مشاهده گردید. این مطالعه نشان داد که اسید چرب امگا ۳ دارای اثرات خوبی بر بافت کبد و کلیه از

امگا ۳ را بر روی مسمومیت نفرونی مربوط به سیکلوسپورین ، سیکوتوسین، جنتامیسین و فرمالدهید و صدمات مربوط به دیابت شیرین بررسی کردند.^{۳۸} اسید چرب امگا ۳ می‌تواند استرس اکسیداتیو، التهاب و فیبروزیس را در موش‌های صحرایی با ۷۰٪ کاهش در توده کلیوی بهبود بخشد. اثبات گردیده است که DHA می‌تواند صدمات مربوط به آسیب reperfusion را در موش‌های صحرایی و سگ‌ها کاهش دهد.^{۳۹}

Gronert , Hassan پی بردند که القای خوراکی امگا ۳ می‌تواند از افزایش کراتینین و سیتوکین‌ها جلوگیری کند و استفاده لکوسیت‌ها را کاهش دهد.^{۴۰} به دنبال صدمات reperfusion کلیوی، سطح کلرانس کراتینین به عنوان یک شاخص برای میزان فیلتراسیون گلومرولی کاهش می‌یابد که نتیجه آن افزایش زیاد غلظت اوره و کراتینین در این گروه است.

Gronert , Hassan در مطالعه ای در موش نشان دادند که مکمل غذایی امگا ۳ به وسیله افزایش سطح پروتکتین D1 و resolvins افزایش بیان هموکسی ژناز نقش حفاظتی بر علیه ۳۰ دقیقه ایسکمی و reperfusion در ۲۴ ساعت بازی می‌کند.^{۴۰} علاوه بر این دیگر مطالعات اثرات محافظتی resolvins بر روی کلیه‌ها را اثبات کردند. نشان داده شده است که PD1 می‌تواند باعث حفاظت از میزان فیلتراسیون گلومرولی، کاهش التهاب و کاهش فیبروز tubulointerstitial در کلیه‌ها به دنبال صدمات reperfusion گردد.^{۴۱} بنابراین احتمالاً امگا ۳ به وسیله افزایش سطوح PD1 و resolvins و افزایش بیان هموکسی ژنازها، کلیه‌ها را بر علیه صدمه reperfusion حفاظت می‌کند. از طرف دیگر نشان داده شده است که لیپو پلی ساکاریدها بیان فاکتور تومور نکروز آلfa را القا می‌کنند و در معرض قرار گرفتن با امگا ۳ از بیان افزایش یافته آنها از طریق مهار NF-Kb جلوگیری می‌کند.^{۴۲} در اغلب سلول‌ها NF-Kb از طریق مهار زیر واحد مهار Kappa B غیر فعال نگه داشته می‌شود. در حالی که مهار فسفریلاسیون Kappa B می‌تواند منجر به اختلال در این فعالیت گردد که نتیجه آن فعالیت NF-Kb است. در بافت کلیه به دنبال صدمات reperfusion مقدار تولید ROS افزایش می‌یابد که این نکته با افزایش در سطوح malondial dehyde و کاهش در سطوح FRAP در گروه دچار صدمات reperfusion اثبات گردید.^{۴۳} مطالعات مختلف نشان داده اند که امگا ۳ می‌تواند

طریق پیشگیری از صدمه اکسیداتیو است.^{۳۳} در مطالعه You jung kim و همکاران (۲۰۰۶) مشخص گردید که مصرف روغن ماهی و کالری محدود دارای اثرات ضد التهابی بر کلیه می‌باشند. در شرایط اکسیداتیو مرتبط با سن واسطه گره‌های التهاب و سیکلواکسی ژناز ۲ و iNOS تحت تأثیر قرار می‌گیرند. مصرف روغن ماهی و کالری محدود به التهابی یا باهم تولید سوپراکسید و پیراکسیداسیون لیپید را (که منجر به کاهش عوامل التهابی از جمله PGE , LTIBS می‌گردد) کاهش می‌دهند. این نتایج نشان داد که مصرف FO , CR دارای اثرات سینرژیک در تصحیح نفريت مرتبط با سن در موشها از طریق کاهش تولید ROS , iNOS-2 COX و واسطه گره‌های پیش التهابی می‌باشد.^{۳۴} در مطالعه James و همکاران (۲۰۰۴) نقش اسیدهای چرب امگا ۳ و روغن ماهی در درمان نفروپاتی IgA بررسی گردید. در چندین مطالعه اثرات مفید امگا ۳ بر بیماری‌های خود ایمن تأیید شده است. EPA و DHA به عنوان سوبسترات برای مسیرهای سیکلواکسی ژناز و لیپواکسی ژناز عمل کرده که منجر به کاهش واسطه گره‌های التهابی می‌گردند.

امگا ۳ می‌تواند از طریق مکانیزم‌های غیر وابسته به ایکوسانوئید پاسخ‌های ایمنولوژیک و التهابی را کاهش دهد. احتمالاً امگا ۳ از طریق برهمکنش با تعدادی از مسیرهای افکتوری که در ایمنی دخالت دارند از پیشروی بیماری‌های کلیوی جلوگیری می‌کند. نقش امگا ۳ در جلوگیری از پیشروی بیماری‌های کلیوی شبیه به دخالت آن در پیشگیری از توسعه و پیشروی بیماری‌های قلبی عروقی است که این کار را از طریق کاهش فشار خون، کاهش لیپید سرم ، کاهش مقاومت عروقی و پیشگیری از ترومبوزیس انجام می‌دهد. شواهد قوی وجود دارد که درمان با دوزهای EPA , 1/8g و DHA , 1/2g از پیشروی بیماری‌های کلیوی جلوگیری می‌کند.^{۳۵} اسید چرب امگا ۳ خوراکی سوء عملکرد کلیوی القا شده به وسیله صدمه Reperfusion را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهند. نقایص کلیوی مزمن یک سندرم کلینیکی است که میزان مرگ و میر ناشی از آن بیش از ۵۰٪ است. روغن ماهی و روغن Marine منبع مهمی از امگا ۳ می‌باشند.^{۳۶} یافته‌ها نشان داده اند که افزودن EPA , DHA به رژیم غذایی اثرات مثبتی بر بیماری‌های التهابی دارد و خطر مرگ و میر بیماری‌های شدید کلیوی را در بیماران با گلومرونفریت کاهش می‌دهند.^{۳۷} مطالعات متعددی اثرات مصرف اسید چرب

آلبومینوریا در موش های صحرایی که به آنها STZ القا شده می گردد. احتمالاً بخش کمی از اثرات محافظت کنندگی کبدی امگا ۳ از طریق کاهش گلوکز خون از طریق کاهش مصرف کربوهیدراتها حاصل می گردد. مطالعات اخیر نشان داده اند که سطوح پروتئین TGF-B در کورتکس کلیوی دیابتی افزایش می یابد ولی سطوح پروتئین TGF-B در گروه کنترل غیر دیابتی در موش های تغذیه شده با روغن Canolo نرمال می گردد. با وجود اینکه نشان داده شده است که اسید چرب امگا ۳ بیان پروتئین TGF-B را در آسیب های قلبی آزمایشگاهی کاهش می دهد اما مطالعه ای وجود ندارد که اثرات اسید چرب امگا ۳ بر بیان پروتئین TGF-B را در کلیه های دیابتی نشان دهد. التهاب فاکتور مهمی در توسعه بیماری کلیوی دیابت است. مطالعات اخیر نشان داده اند که تراکم ماکروفاژهای فعال شده و بیان پروتئین MCP-1, IL-6 در کورتکس کلیه دیابتی افزایش یافته که باعث التهاب بافت کلیه می گردد. درمان با اسید چرب امگا ۳ این تغییرات را تصحیح می کند که اثرات ضد التهابی آن را در دیابتی ها به اثبات می رساند.^{۴۷}

نتیجه گیری کلی

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد مکمل امگا ۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان بر اختلال در عملکرد کلیوی القا شده توسط تیواستامید در موش های صحرایی موجب تغییرات مطلوب و سودمند می گردد. با انجام پژوهش های بیشتر در صورت تأیید نتایج فوق، افزودن مکمل امگا ۳ روغن ماهی و عصاره آبی ریشه شیرین بیان به رژیم غذایی افراد مبتلا به اختلال در عملکرد کلیوی می تواند توصیه شود.

مکانیزم های دفاعی آنتی اکسیدانی را در بافتها اصلاح کند. چندین مطالعه نشان داده اند که NF-Kb توسط هیدروژن پیروکسیداز فعال می شود. بنابراین امگا ۳ احتمالاً قادر به پیشگیری از فعالیت NF-Kb و فعالیت فاکتور تومور نکروزی آلفا به وسیله کاهش ROS می باشد.^{۴۵،۴۴}

آراشیدونیک اسید نقش مهمی در القای پیام رسانی بازی می کند که در التهاب، تولید ROS، تکثیر سلولی و تولید ماتریکس فعال سلولی دخالت دارد. آراشیدونیک اسید به وسیله سیکواکسی ژناز و لیپواکسی ژناز یا سیتوکروم P450 به تعدادی از ایکوسانوئیدهای قوی از جمله ترومبوکسان A2 و لوکوترین A4 (که فاکتور پیش التهابی، پرواکسیدانت و پروترومبیک هستند) تبدیل می شوند. علاوه بر این، واکنش امگا ۳ با این آنزیم ها سطح تولید محصولات التهابی را کاهش داده یا تولید عوامل ضد التهابی را افزایش می دهد.^{۴۶} از این رو بخشی از اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی امگا ۳ از طریق محدود کردن فعالیت آراشیدونیک اسید برای القای پیام رسانی آنزیمی می باشد.^{۴۶}

پیشنهاد می شود که مکمل رژیمی امگا ۳ می تواند استرس های اکسیداتیو و صدمات بافتی به کلیه و اختلال عملکردی کلیه را به دنبال صدمات reperfusion اصلاح کند. این تغییرات احتمالاً به وسیله کاهش سطح فاکتورهای پیش التهابی، افزایش سطح فاکتورهای محافظتی و ضد التهابی کلیه و کاهش آراشیدونیک اسید فراهم می گردد.

رژیم غذایی غنی از اسید چرب امگا ۳ از بیماری کلیوی دیابت پیشگیری می کند. مطالعات کلینیکی نشان داده است که درمان با اسید چرب امگا ۳ خطر توسعه آلبومینوریا را در بیماران جوان مبتلا به دیابت نوع ۱ و پیشبرد آلبومینوریا را در مبتلایان مسن به دیابت نوع ۲ کاهش می دهد. ایکوزاپنتانوئیک اتیل اسید، باعث کاهش

منابع

- Ozbek E. Induction stress in kidney. *Int J Nephrol*. 2012;2012:1-9.
- Begum Q, Noori S, Mahboob T. Antioxidant effect of sodium selenite on thioacetamide-induced renal toxicity. *Pakistan Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 2011;44(1):21-26.
- Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32:619-634.
- Ashtiyani SC, Najafi H, Kabirinia K, Vahedi E, Jamebozorky L. Oral omega-3 fatty acid for reduction of kidney dysfunction induced by reperfusion injury in rats. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6(4):275-83.

5. Aukema HM, Lu J, Borthwick F, Proctor SD. Dietary fish oil reduces glomerular injury and elevated renal hydroxyeicosatetraenoic acid levels in the JCR:LA-cp rat, a model of the metabolic syndrome. *Br J Nutr.* 2013;110(1):11-9.
6. Marjan Nassiri Asl, Hossein Hosseinzadeh. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res.* 2008, 22, 709-724.
7. Williamson EM. Liquorice. In *Potters Cyclopedia of Herbal Medicines.* C W Daniels: Saffron Walden, UK, 2003, 269-271.
8. Kalaiarasi P, Pugalendi KV. Antihypoglycemic effect of 18 beta-glycyrrhetic acid, aglycone of glycyrrhizin, on streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2009, 15:606(1-3):269-73.
9. 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, 39:203-211.
10. Kadir FA, Othman F, Abdulla MA, Hussan F, Hassandarvish P. Effect of *tinospora crisper* on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(1):64-68.
11. Begum Q, Noori S, Mahboob T. Antioxidant effect of sodium selenite on thioacetamide-induced renal toxicity. *Pakistan Journal of Biochemistry and Molecular Biology.* 2011;44(1):21-26.
12. Staňková P, Kučera O, Lotková H, Roušar T, Endlicher R, Cervinková Z. The toxic effect of thioacetamide on rat liver in vitro. *Toxicol In Vitro.* 2010;24(8):2097-103.
13. Chilakapati J, Korrapati MC, Hill RA, Warbritton A, Latendresse JR, Mehendale HM. Toxicokinetics and toxicity of thioacetamide sulfoxide: a metabolite of thioacetamide. *Toxicology.* 2007;230(2-3):105-16.
14. Hai Zhong Huo, Bing Wang, Yong Kang Liang, Yong Yang Bao, Yan Gu. Hepatoprotective and antioxidant effects of licorice extract against CCL4-induced oxidative damage in rats. *Int J Mol Sci.* 2011;12:6529-6543.
15. Hanna M. Sirag. Biochemical studies on thioacetamide toxicity in male albino rats and the role of tomato juice as an antioxidant. *Mansoura J. Forensic Med. Clin. Toxicol.* 2007;99-114.
16. Aziz Yasemin Goksu Erol, Azia Bulbul, Gulcan Avci, Mehmet Ozdemir, Ozlem Akkaya. The protective effects of omega3 fatty acids and sesame oil on cyclosporine-A induced liver apoptosis. *Original Investigation/Ozgun Arastirma.* 2011;8-11.
17. Madani H, Talebolhosseini M, Asgary S, Naderi GH. Hepatoprotective activity of *Silybum marianum* and *Cichorium intybus* against thioacetamide in rat. *Pakistan Journal of Nutrition.* 2008, 7(1):172-176.
18. Fatehi F, Taghavi NM, Hasanshahi GH, Hoseini J, Jamali Z. Evaluation of effects of angiparins on kidney, brain and liver tissue of chronic diabetic rats. *J Rafsanjan Univ Med Scie.* 2013;12(3):185-94.
19. Wang C, Pan Y, Zhang QY, et al. Quercetin and allopurinol ameliorate kidney injury in STZ-treated rats with regulation of renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation. *Plos One.* 2012;7(6):e38285.
20. Chen P, Chen JB, Chen WY, et al. [Effects of Quercetin on nuclear factor-kB p65 expression in renal ubiquitin-proteasome system of diabetic rats]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51(6):460-5.
21. Wang L, Ling SQ, He YL, et al. Protective effects of quercetin on cadmium-induced cytotoxicity in primary cultures of rat proximal tubular cells. *Biomed Environ.* 2013;26(4):258-67.
22. Noorafshan A, Karbalay-Doust S, Poorshahid M. Stereological survey of the ameliorative effects of sulforaphane and quercetin on renal tissue in unilateral ureteral obstruction in rats. *Acta Clin Croat.* 2012;51(4):555-62.
23. Ciftci O, Ozdemir I, Vardi N, et al. Ameliorating effects of quercetin and chrysin on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicol Ind Health.* 2012;28(10):947-54.
24. Prabhit Kaur, Satwinderjeet Kaur, Neeraj Kumar, et al. Evaluation of antigenotoxic activity of isoliquiritin apioside from *Glycyrrhiza glabra* L. 2009; *Toxicology in Vitro.* 680-686.
25. Toshio Fukai, Kazue Satoh, Taro Nomura, et al. Antinephritis and radical scavenging activity of prenylflavonoids. *Fitoterapia.* 2003;720-724.
26. Kazuo Ohuchi, Yuko Kamada, Lawrence Levine, et al. Glycyrrhizin inhibits prostaglandin E2 production by activated peritoneal macrophages from rats. *Prostaglandins and Medicine.* 1981;457-463.
27. Megumi Funakoshi-Tago, Kenji Tago, Chiho Nishizawa. Licochalcone A is a potent inhibitor of TEL-Jak2-mediated transformation through the specific inhibition of Stat3 activation. *Biochemical Pharmacology.* 2008;1681-1693.
28. Eberhard OK, Potschick H, Neumann KH, Kliem V, Brunkhorst R. Short and long-term effects of fish oil on proteinuria, morphology and renal hemodynamics in the Milan normotensive rat model of spontaneous glomerulosclerosis. *Kidney Blood Press Res.* 1999;22(3):128-34.
29. Md. Wasim Khan, Natarajan A, Arivarasu, Shubha Priyamvade, Sara Anees Khan, Sheeba Khan, Ahad Noor Khan Yusufi. Protective effect of omega3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on sodium nitrite induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Journal of Functional Foods.* 2013;956-967.

30. Robert G, Fasset MD, Glenda C, Gobe PhD, Jonathan M. Peak, Jeff S, Coombes PhD. Omega3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of kidney. *American Journal of Kidney Disease*. 2010;728-742.
31. Nazannin Noori, Ramanath Dukkipati, Csaba P. Kovesdy, et al. Dietary omega3 fatty acid, ratio of omega-3 intake, inflammation, and survival in long-term hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;248-256.
32. Scott A. Brown, Cathy A Brown, Wayne A. Crowell, Jeanne A. Barsanti, Timothy Allen, Christopher Cowell, Delmar R Finco. Beneficial effects of chronic administration of dietary Omega3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1998;447-455.
33. Tulbuas F, Gurel A, Oran M, Topcu B, Caglar V, Uygur E. The protective effect of omega3 fatty acids on doxorubicin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicol Ind Health*. 2013.
34. You Jug Kim, Hyon Jeon Kim, Jae Kyung No, Hae Young Chung, Gabriel Fernandes. Anti-inflammatory action of dietary fish oil and calorie restriction. *Life Sciences*. 2006;2523-2532.
35. James V Donadio, Joseph P Grande. The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Seminars in Nephrology*. 2004;225-243.
36. Donadio JV. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: A potential new treatment of immune renal disease. *Mayo Clin Proc*. 1991;66:1018-28.
37. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J of Clin Nutr*. 2000;71:213S-23S.
38. Sabry A, El-Husseini A, Sheasha H, et al. Colchicine vs. omega-3 fatty acids for prevention of chronic cyclosporine in Sprague dawely rats :an experimental animal model. *Arch Med Res*. 2006;37:933-40.
39. Kielar ML, Jeyarajah DR, Zhou XJ, Lu CY. Docosahexaenoic acid ameliorates murine ischemic acute renal failure and prevents increases in mRNA abundance for both TNF-a and inducible nitric oxide synthase. *J Am Soc Nephrol*. 2003;3:1312-20.
40. Hassan IR, Gronert K. Acute changes in dietary omega3 and omega6 polyunsaturated fatty acids have a pronounced impact on survival following ischemic renal injury and formation of renoprotective decosahexaenoic acid-derived protectin D1. *J Immunol*. 2009;182:3223-32.
41. Duffield JS, Hong S, Vaidya VS, et al. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J Immunol*. 2006;177:5902-11.
42. Zhao Y, Joshi-Barves S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kB activation. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:71-78.
43. Clarkson MR, Friedewald JJ, Eustace, Rabb H. Acute kidney injury. In: Brenner BM, Livine SA, editors. *Brenner and Rectores the kidney*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders: 2008; p. 943-86
44. Schreck R, Albermann K, Baeuerle PA. Nuclear factor-kB :An oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells. *Free Rad Res Comm*. 1992;17:221-37.
45. Gius D, Botero A, Shah S, Curry HA. Intracellular oxidation/reduction status in the regulation of transcription factor NF-kB and AP-1. *Toxicol Letters*. 1999;106:93-106.
46. Goncalves AR, Fujihara CK, Mattar AL, et al. Renal expression of COX-2, ANGII and AT1 receptor in remnant kidney; strong renoprotection by therapy with losartan and a nonsteroidal anti-inflammatory. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286:F945-54.
47. Joseh H. Garman, Susan Mulroney, Michaele Manigrasso, et al. Omega-3 fatty acid rich diet prevents diabetic renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;295:F306-F316.