



نقش محافظتی آکاستین در برابر نفروتوکسیسیتی ناشی از دلتامترین در موش

سیروس جلیلی^۱، نسیم آخشی^۲، ایرج رشیدی^۳، مجتبی اسماعیلی^۴، علی قنبری^{۵*}

۱- استاد گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۲- دانشجوی دکترا نانوبیوتکنولوژی، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۳- استادیار گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۴- استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پزشکی گراش، گراش، ایران.

۵- دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۰۲، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۵

چکیده

مقدمه: دلتامترین یک حشره کش مصنوعی از خانواده پیروتریئیدهاست که در کشاورزی استفاده می شود و باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب به سلول ها می شود. آکاستین یک متابولیت ثانویه طبیعی با خاصیت آنتی اکسیدانی است که می تواند برای مقابله با آسیب های اکسیداتیو ناشی از مواد سمی مؤثر باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر آکاستین بر آسیب کلیوی ناشی از مصرف دلتامترین در موش انجام شد.

مواد و روش ها: ۳۲ موش نر نژاد Balb/C به طور تصادفی به ۴ گروه (۸ موش در هر گروه) تقسیم شدند: گروه ۱ (کنترل): دی-متیل سولفوکساید ۰/۰۱ درصد به صورت گاوژ تجویز شد، گروه ۲ (آکاستین): آکاستین (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی دریافت شد، گروه ۳ (دلتامترین): دلتامترین (۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز) به صورت گاوژ دریافت شد، گروه ۴ (دلتامترین + آکاستین): دریافت همزمان دلتامترین و آکاستین صورت گرفت. پس از یک دوره مواجهه ۲ هفته ای، بافت کلیه موش ها برای بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک، ارزیابی سطوح مالون دی آلدئید (MDA)، نیتریک اکساید (NO) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) بررسی شد. همچنین خون گیری از قلب جهت بررسی سطوح سرمی اوره و کراتینین انجام شد.

نتایج: آکاستین باعث کاهش معنی دار در سطوح سرمی اوره و کراتینین، سطوح MDA و NO و افزایش سطح TAC بافت کلیه در گروه دلتامترین + آکاستین نسبت به گروه دلتامترین شد ($P < 0/01$). مطالعه بافت شناسی تأیید نمود که تجویز آکاستین باعث کاهش آسیب بافت کلیه ناشی از دلتامترین شد. **نتیجه گیری:** آکاستین به واسطه دارا بودن خاصیت آنتی اکسیدانی، از بافت کلیه در برابر آسیب ناشی از دلتامترین هم از نظر بیوشیمیایی و هم بافت شناسی محافظت نمود.

واژه های کلیدی: آنتی اکسیدان، استرس اکسیداتیو، دلتامترین، کلیه.

*نویسنده مسئول: گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، تلفن: ۰۸۳-۳۴۲۷۴۶۲۰، نمابر: ۰۸۳-۳۴۲۷۴۶۲۳، Email: aghanbari@kuma.ac.ir

ارجاع: جلیلی سیروس، آخشی نسیم، رشیدی ایرج، قنبری علی. نقش محافظتی آکاستین در برابر نفروتوکسیسیتی ناشی از دلتامترین در موش. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۵؛ ۲۱(۱): ۱۸-۱۰.



مقدمه

افزایش روزافزون جمعیت و نیاز بشر به غذا و تلاش برای حفظ محصولات کشاورزی به وسیله مبارزه شیمیایی، باعث استفاده بی‌رویه از سموم و آفت‌کش‌ها شده است که آلودگی محیط زیست و ایجاد آسیب‌های نامطلوب در سلامت انسان و حیوانات را به دنبال داشته است (۱). دلتامترین (شکل ۱ الف) از جمله سموم پیروتیروئید مصنوعی است که در برنامه‌های کشاورزی، دامپزشکی و بهداشت عمومی برای مدیریت حشرات و آفات به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما دارای عوارض بیولوژیک مخاطره‌آمیز می‌باشد (۲). مطالعات اخیر گزارش نموده‌اند که دلتامترین باعث سمیت کلیوی، کبدی، سیستم عصبی، سیستم تولید مثلی و تغییرات مورفولوژی خون در موش‌های مورد مطالعه شده است (۳-۷).

استرس اکسیداتیو یکی از مکانیسم‌های سمیت دلتامترین است که با تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS): (Reactive Oxygen Species)، رادیکال‌های آزاد، استرس اکسیداتیو، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و تغییر در متابولیسم باعث آسیب سلول هدف می‌شود (۳ و ۸). کلیه یکی از ارگان‌هایی است که ترکیبات پیروتیروئید مصنوعی از جمله دلتامترین باعث ایجاد سمیت در آن می‌شوند. گزارشات نشان داده‌اند که استفاده از ترکیبات طبیعی مختلف باعث کاهش سمیت کلیوی ناشی از دلتامترین شده است (۹-۱۱).

آکاستین که ۷،۵-دی‌هیدروکسی-۴-متوکسی فلاون نیز نامیده می‌شود (شکل ۱ ب) یکی از فلاونوئیدهای طبیعی موجود در گیاهان و میوه‌ها می‌باشد. از جمله خواص دارویی آکاستین می‌توان به ضد سرطان، ضد میکروبی، ضد دیابت، ضد پیری، محافظت از قلب، سیستم تناسلی و سیستم عصبی اشاره نمود (۱۵-۱۲). آکاستین ظرفیت مهار قوی در برابر ROS را دارد. مطالعه قبلی ما نشان داد که آکاستین با افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و کاهش فرآیندهای التهاب و آپوپتوز، بافت کبد را در برابر آسیب ناشی از دلتامترین محافظت می‌نماید (۳). همچنین، مطالعه دیگر ما نشان داد که آکاستین به دلیل دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش التهاب و آپوپتوز ناشی از ایسکمی-خون‌رسانی مجدد در کلیه موش‌ها می‌گردد (۱۶).

نظر به استفاده گسترده از دلتامترین و اثرات سوء آن بر محیط زیست و سلامت بدن از جمله بافت کلیه و با توجه به نقش بسیار مهم کلیه‌ها در تنظیم هموستاز بدن و نیز حذف مواد خارجی (از جمله آفت‌کش‌ها) از بدن، می‌توان اظهار داشت که دلتامترین با آسیب به کلیه زنگ خطری برای تهدید سلامت جامعه است. از سوی دیگر اثرات محصولات طبیعی مختلف و مکانیسم عملکرد بهبود آنها در غلبه بر سمیت ناشی از

دلتامترین در مطالعات قبلی گزارش شده است. با توجه به عدم وجود مطالعه در خصوص اثر آکاستین به عنوان یکی از ترکیبات طبیعی جهت پیشگیری و بهبود سمیت ناشی از سم دلتامترین بر بافت کلیه، ما فرض کردیم که مصرف همزمان دلتامترین و یک آنتی‌اکسیدان طبیعی نظیر آکاستین ممکن است از اثرات سمی این حشره‌کش بکاهد. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر آکاستین بر روی استرس اکسیداتیو ناشی از سم دلتامترین در کلیه موش انجام شد.

مواد و روش‌ها

۳۲ سر موش نر نژاد Balb/C با سن ۱۴-۲۱ هفته و وزن ۳۲-۲۸ گرم از موسسه پاستور (ایران، تهران) خریداری شده و به خانه حیوانات دانشکده پزشکی واقع در دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه منتقل شدند. قبل از شروع مطالعه، جهت تطابق حیوانات با محیط، یک هفته بدون دریافت هیچگونه مداخله نگهداری انجام شد. در طول انجام آزمایش شرایط نگهداری حیوانات رطوبت ۳۰-۲۵ درصد، ۱۲ ساعت نور/۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۴ - ۲۰ درجه سانتی‌گراد با دسترسی آزادانه به آب و رژیم غذایی استاندارد (شرکت بهرپور، ایران) بود. مطالعه بر اساس اصول اخلاقی و انسانی انجام و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد اخلاق IR.KUMS.AEC.1403.035 تأیید شد.

حیوانات به صورت تصادفی به چهار گروه هشت تایی تقسیم شدند و به مدت ۲ هفته دی‌متیل‌سولفوکساید ۰/۰۱ درصد، دلتامترین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز- تهیه شده از شرکت مرک (Merck; 52918-53-5))، آکاستین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم- تهیه شده از شرکت سیگما (Sigma; no; 00017)) را دریافت کردند. آکاستین و دلتامترین در دی‌متیل‌سولفوکساید حل شدند. گروه‌بندی موش‌ها در جدول ۱ ارائه شده است (۳). مدت زمان انجام آزمایش ۲ هفته بود. لازم به ذکر است که گاوآنها و تزریق‌ها، یک‌بار در روز انجام شد.

۲۴ ساعت پس از آخرین مواجهه، موش‌ها با استفاده از کتامین و زایلازین بیهوش شده و در ادامه تشریح صورت گرفت. خون‌گیری از قلب حیوانات با استفاده از سرنگ ۵ سی‌سی انجام شد. نمونه خون گرفته شده به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد تا لخته شود. سپس خون لخته شده ۱۵ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد تا سرم آن جدا شود. سرم جدا شده تا زمان اندازه‌گیری آنزیم‌های کلیوی (کراتینین و نیتروژن اوره خون) در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. علاوه بر این، کلیه حیوانات خارج شده و در محلول فرمالین ۱۰٪ نگهداری شدند.

پس از انجام مراحل آماده‌سازی بافت کلیه موش‌ها در گروه‌های

قرار گرفت. در این سنجش، مقدار TAC از مقایسه مقدار آنتی اکسیدان موجود در نمونه (۱ گرم از بافت‌های هموژنیزه شده) با اسیدآسکوربیک (به‌عنوان استاندارد) محاسبه گردید. حساسیت کیت برابر ۱/۰ mM بود و توسط دستگاه الایزا در جذب ۴۹۰ نانومتر، مقدار TAC قرائت شد (۱۷).

داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS با استفاده از آزمون ANOVA یک‌طرفه و به‌دنبال آن تست تعقیبی توکی (Tukey) تجزیه و تحلیل شدند. گزارش نتایج به‌صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) بود و $P < 0.05$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

همان‌طور که در شکل ۲ و جدول ۲ ارائه شده است، براساس بررسی بافت‌شناسی کلیه در گروه‌های مورد مطالعه در این پژوهش، دلتامترین باعث آسیب بافت کلیه شد. اما در گروه دریافت‌کننده دلتامترین به‌همراه آکاستین، میزان تغییرات بافت کلیه تعدیل شده بود. علاوه بر این، افزایش شاخص‌های بافت‌شناسی کیفی در گروه دلتامترین و نیز گروه دلتامترین+آکاستین مشاهده شد ($P < 0.01$).

سطح سرمی اوره (شکل ۳-الف) و سطح سرمی کراتینین (شکل ۳-ب) در گروه دلتامترین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0.01$). تجویز آکاستین در گروه آکاستین و نیز گروه درمان (تجویز همزمان دلتامترین و آکاستین) به‌طور قابل توجهی هر دو شاخص را نسبت به گروه دلتامترین کاهش داد ($P < 0.01$).

بررسی تأثیر دلتامترین و آکاستین بر روی میزان MDA بافت کلیه موش‌ها نشان داد که افزایش معنی‌داری در سطح MDA بافت کلیه در گروه دلتامترین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($P < 0.01$). تجویز آکاستین در گروه آکاستین و نیز گروه درمان (تجویز همزمان دلتامترین و آکاستین) به‌طور قابل توجهی سطح MDA بافت کلیه را نسبت به گروه دلتامترین کاهش داد ($P < 0.01$) (شکل ۴-الف).

سطح NO بافت کلیه در گروه دلتامترین در مقایسه با گروه کنترل افزایش قابل توجهی داشت ($P < 0.01$). نتایج پژوهش حاضر حاکی از کاهش معنی‌دار سطح NO بافت کلیه گروه آکاستین و نیز گروه درمان (تجویز همزمان دلتامترین و آکاستین) در مقایسه با گروه دلتامترین بود ($P < 0.01$) (شکل ۴-ب).

بررسی تأثیر دلتامترین و آکاستین بر روی میزان TAC بافت کلیه موش‌ها نشان داد که در گروه دریافت‌کننده دلتامترین، کاهش معنی‌داری در سطح بافتی TAC در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. نسبت به گروه دلتامترین، سطح بافتی TAC در گروه آکاستین و نیز گروه درمان (تجویز همزمان دلتامترین و آکاستین) افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0.01$) (شکل ۴-پ).

مختلف، هر یک از نمونه‌ها در پارافین به‌صورت بلوک آماده و به ضخامت ۵ میکرون برش داده شدند. در مرحله بعد جهت انجام مطالعه هیستوپاتولوژی و بررسی آسیب بافت کلیه رنگ‌آمیزی با همتاکسیلین و اتوزین انجام شد. از بافت‌های رنگ‌آمیزی شده توسط یک میکروسکوپ نوری Olympus BX-51T-32E01 متصل به دوربین DP12 (با رزولوشن ۳/۳۴ میلیون پیکسل) و نیز یک نرم‌افزار زیستی (Olympus Optical Co. LTD, Tokyo-Japan) عکس گرفته شد (۱۷).

غلظت اوره سرم با استفاده از کیت تجاری (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) طبق دستورالعمل سازنده تعیین شد. کراتینین سرم به روش Jaffe با استفاده از کیت تجاری (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری شد (۱۸).

کیت تجاری MDA ZellBio GmbH-Germany kit (Cat No:MDA-96A) برای سنجش این شاخص استفاده شد. در ابتدا بافت کلیه توسط محلول ۱/۱۵ درصد پتاسیم کلرید هموژنیزه شده و در ادامه سانتریفیوژ نمونه‌ها به‌طور جداگانه (به‌مدت ۱۰ دقیقه در دور ۱۵۰۰ g) انجام شد. سپس نمونه‌های هموژنیزه شده به ترکیب واکنشی شامل اسید استیک (pH=۳/۵)، Sodium dodecyl sulfate (SDS)، تیوباربیتریک و آب مقطر اضافه شد. در مرحله بعد ترکیب به‌مدت یک ساعت (دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد) جوشانده و سپس سانتریفیوژ (به‌مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ g) شد. در انتها قدرت جذب سوپرناتانت (محلول روئی) توسط دستگاه طیف‌نگار (Jenway 6320D; China) در طول موج ۵۵۰ نانومتر خوانده شد (۱۷).

سنجش سطح NO بافت کلیه توسط واکنش گریس انجام شد. از پودر سولفات روی برای حذف پروتئین‌ها از نمونه‌های بافت استفاده شد. برای این منظور، ۶ میلی گرم پودر سولفات روی با ۴۰۰ میلی لیتر نمونه مخلوط شده و سپس به‌مدت یک دقیقه توسط ورتکس همگن شدند. در ادامه، نمونه‌ها به‌مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۲۰۰ دور در دقیقه (rpm) در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. در مرحله بعد، از محلول بالایی (سوپرناتانت) برای ارزیابی سطح NO استفاده شد. به‌طور خلاصه، یک نمونه ۵۰ میلی لیتری با ۱۰۰ میلی لیتر Promega (معرف گریس) اضافه شد و مخلوط واکنش به‌مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق و دور از نور انکوبه شد. چگالی نوری مطابق با دستورالعمل سازنده در دستگاه میکروپلیت خوان ۴۵۰ نانومتر برآورد شد (۱۸).

کیت سنجش شرکت آلمانی Zell Bio (Cat No:TAC-96A) GmbH – Germany که حاوی یک معرف آماده مصرف، بافر X ۱۰۰، پودر رنگ‌زا، محلول متوقف‌کننده واکنش، استاندارد و یک میکروپلیت ۹۶ چاهکی است، جهت اندازه‌گیری این پارامتر مورد استفاده

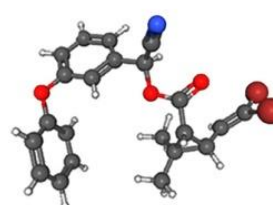
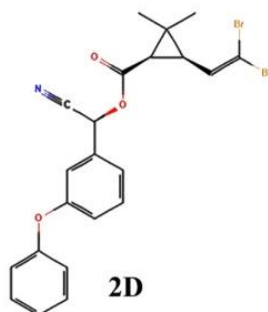
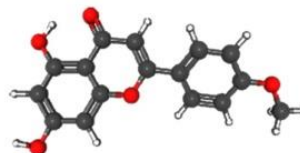
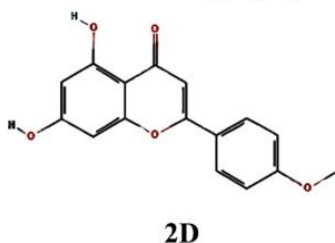
جدول ۱- گروه‌بندی موش‌ها (۸ موش در هر گروه) جهت بررسی اثر دلتامترین و آکاستین بر بافت کلیه

نام گروه	تیماژ	تیماژ
دی‌متیل‌سولفو‌کساید ۰/۰۱ درصد	دلتامترین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) به صورت گاواژ	آکاستین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی
کنترل	✓	
دلتامترین	✓	
آکاستین		✓
درمان (دلتامترین+آکاستین)	✓	✓

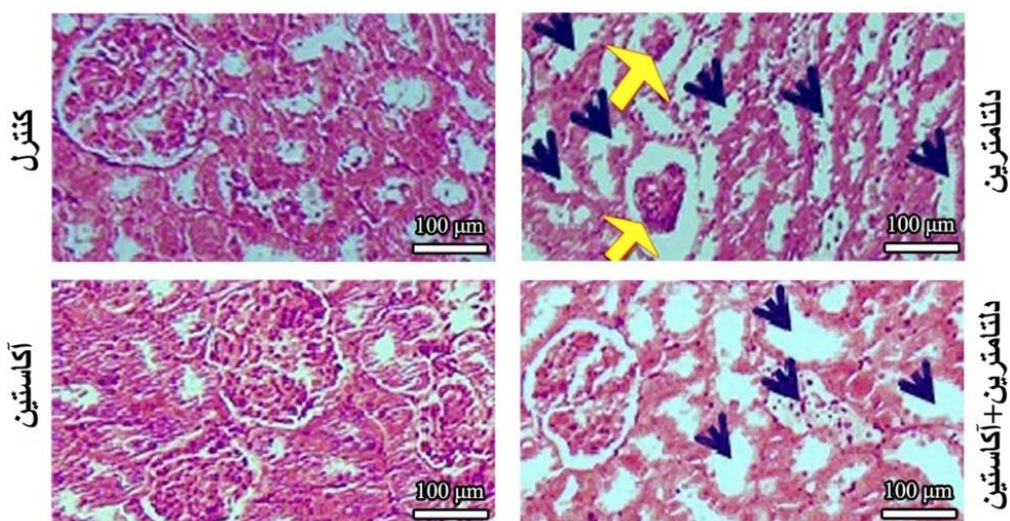
جدول ۲- تغییرات بافت شناسی کیفی در بافت کلیه موش‌ها به دنبال تجویز آکاستین، دلتامترین

شاخص‌های هیستوپاتولوژی	کنترل	دلتامترین	آکاستین	دلتامترین+آکاستین
گشادشدگی توبول‌ها	۰	IV	۰	I
قالب پروتئینی	۰	III	۰	۰
ریزش سلولی	۰	II	۰	۰
احتقان عروقی	۰	II	۰	۰
واکنش شدن توبولی	۰	III	۰	I
مجموع	۰	XIV**	###	II###

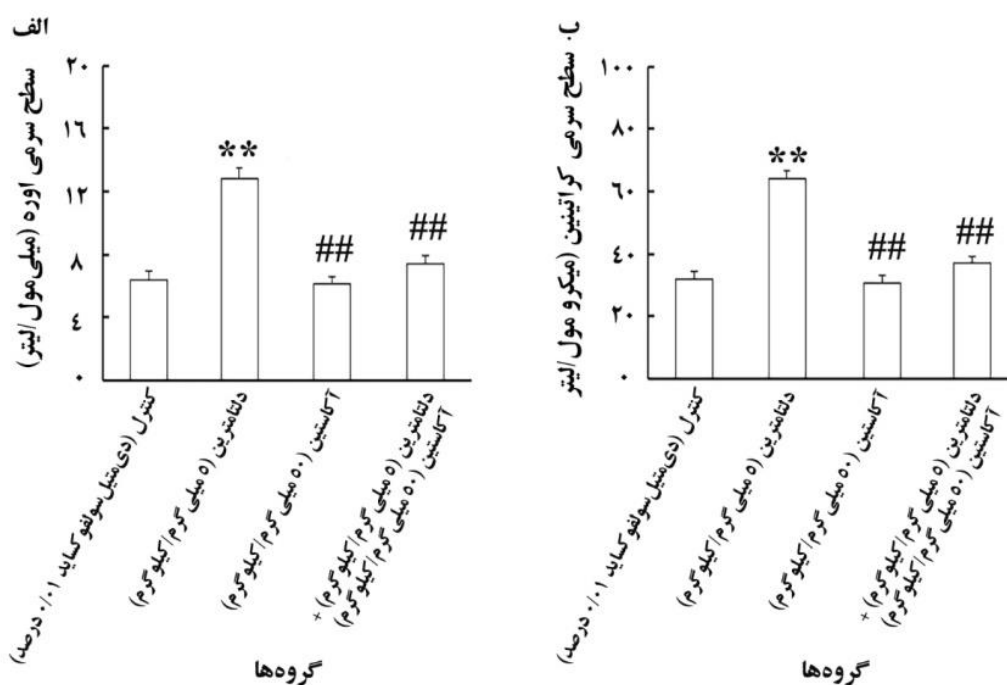
** تفاوت معنی‌دار ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه کنترل؛ ### تفاوت معنی‌دار ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه دلتامترین

الف) ساختار شیمیایی دلتامترین $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$ ب) ساختار شیمیایی آکاستین $C_{16}H_{12}O_5$ 

شکل ۱- ساختار شیمیایی الف) دلتامترین و ب) آکاستین

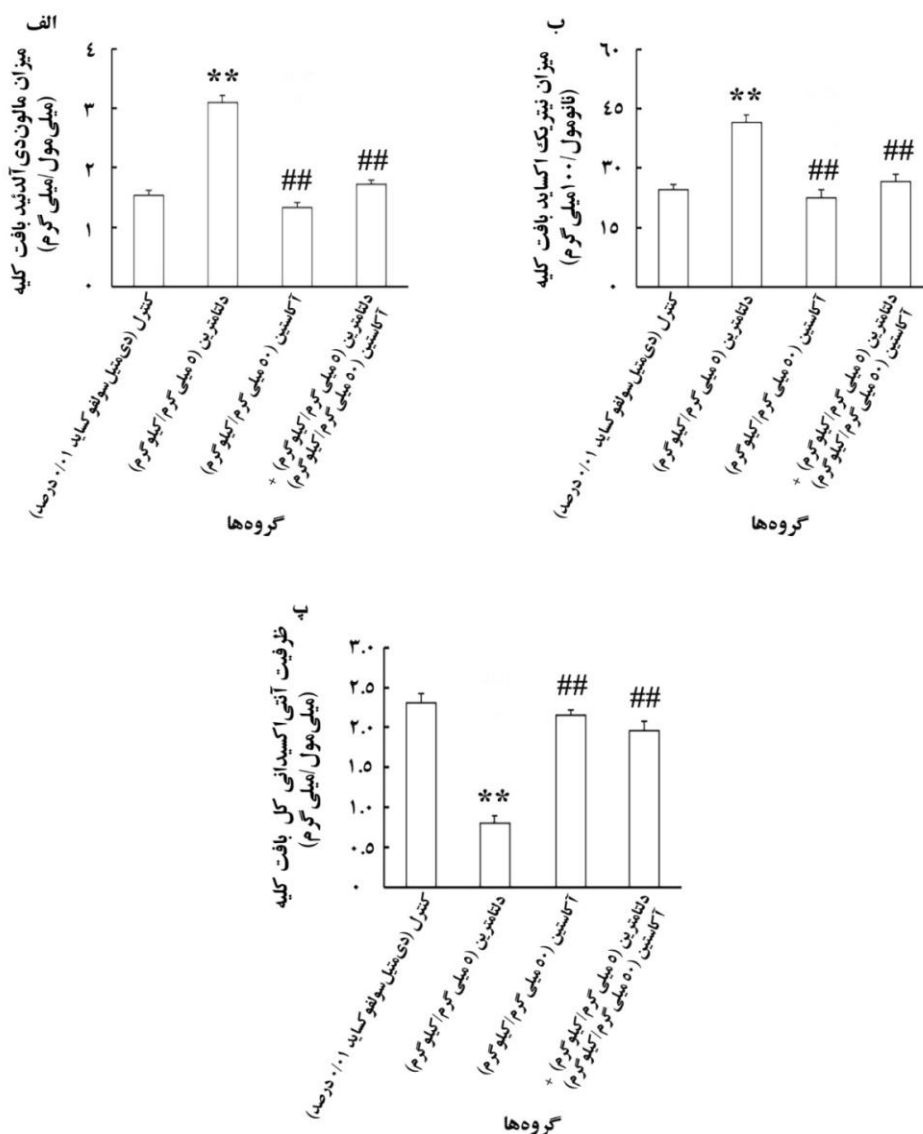


شکل ۲- تغییرات ساختار بافت‌شناسی کلیه موش که نشان‌دهنده اثرات مخرب دلتامترین و ترمیمی آکاستین می‌باشد. فلش‌های زرد به دژنراسیون کپسول بومن و فلش‌های آبی به گشادشدگی توبولی و ریزش سلولی اشاره دارند. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر)



شکل ۳- تغییرات سطوح سرمی اوره (الف) و کراتینین (ب) که نشان‌دهنده بالا رفتن این دو فاکتور عملکردی کلیه موش متعاقب تجویز دلتامترین و اثر بهبوددهنده آکاستین می‌باشد.

نتایج به صورت انحراف معیار $\pm$ میانگین، ** اختلاف معنی‌دار ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه کنترل؛ ## اختلاف معنی‌دار ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه دلتامترین



شکل ۴- تغییرات سطوح مالون دی آلدئید (الف)، نیتریک اکساید (ب) و ظرفیت آنتی اکسیدانی کل (پ) در بافت کلیه موش که نشان دهنده اثرات آسیب رساننده دلتامترین و تعدیل کننده آکاستین بر این شاخص های بیوشیمیایی می باشد.

نتایج به صورت انحراف معیار نمایش داده شده است. ** تفاوت معنی دار ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه کنترل؛ ## تفاوت معنی دار ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه دلتامترین

دلتامترین در موش های مورد مطالعه شد.

بحث

ارزیابی هیستوپاتولوژیک نشان داد که بافت کلیه موش های دریافت کننده دلتامترین آسیب دیده بود. افزون بر این، مواجهه با دلتامترین باعث افزایش چشمگیر سطح MDA بافت کلیه نسبت به گروه کنترل شد. پراکسیداسیون لیپیدهای موجود در دیواره سلول های زنده از جمله مهمترین اهداف رادیکال های آزاد در موجودات زنده است. در این شرایط ساختمان دیواره و عملکرد آن تحت تأثیر قرار گرفته و بعضی از محصولات حاصل از اکسیداسیون با بیومولکول ها واکنش نشان

در مطالعه حاضر اثر آکاستین به عنوان فلاوونوئید طبیعی گیاهی بر آسیب ناشی از دلتامترین در بافت کلیه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تجویز دلتامترین باعث افزایش سطوح سرمی اوره و کراتینین، سطوح MDA، NO و کاهش سطح TAC در بافت کلیه موش های مورد مطالعه شد که به علت ایجاد پراکسیداسیون لیپیدی و تضعیف دفاع آنتی اکسیدانی، منجر به بروز آسیب در این بافت گردید. در مقابل تجویز آکاستین باعث کاهش معنی دار سمیت کلیوی ناشی از

در یک مطالعه دیگر نیز گزارش شده است که دلتامترین با افزایش استرس اکسیداتیو منجر به کاهش TAC بافت کلیه رت شد (۲۳). در این پژوهش افزایش سطوح بافتی MDA و NO و نیز کاهش سطح TAC بافت کلیه در گروه دلتامترین تأییدکننده ایجاد استرس اکسیداتیو ناشی تجویز این سم بود، زیرا عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی عامل اصلی ایجاد استرس اکسیداتیو است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد مواجهه همزمان با سم دلتامترین و آکاستین باعث کاهش سطوح MDA و NO بافت کلیه و نیز افزایش سطح TAC بافت کلیه نسبت به گروه دریافت‌کننده دلتامترین به‌تنهایی شد. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که تجویز آکاستین از طریق افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کلیه و مهار استرس اکسیداتیو در این بافت، باعث حفاظت موش‌ها از استرس اکسیداتیو القا شده توسط دلتامترین شد که اثر آنتی‌اکسیدانی آکاستین را تأیید می‌کند. یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج مطالعات قبلی ما در خصوص اثر آنتی‌اکسیدانی آکاستین مطابقت داشت (۱۳ و ۱۶).

با توجه به نتایج پژوهش حاضر چنین دریافت می‌شود که آکاستین به‌علت دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی موجب کاهش میزان پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از دلتامترین و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی شده است که باعث کاهش اثرات سوء ناشی از دلتامترین در بافت کلیه حیوانات مورد مطالعه شده است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه از طرح حاضر با شماره ۴۰۳۰۸۰۱ تشکر و قدردانی می‌نمایند.

ملاحظات اخلاقی

نویسندگان اظهار می‌دارند که نتایج این پژوهش پیش‌تر در هیچ مجله یا کنفرانسی ارائه یا منتشر نشده است.

کلیه آزمایشات حیوانی براساس دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش صورت گرفت و رعایت اصول اخلاقی در هنگام تزریق داخل صفاقی و گاوژ رعایت گردید.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچگونه تضاد منافی در ارتباط با این مقاله وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

سیروس جلیلی: ایده‌پردازی و طراحی مطالعه، بازبینی نهایی مقاله. نسیم آخشی: انجام آزمایش‌ها، جمع‌آوری داده‌ها، نگارش پیش‌نویس مقاله.

می‌دهد. از آنجا که MDA یکی از شاخص‌های مهم پراکسیداسیون لیپیدی است و از طرفی پراکسیداسیون لیپیدی شاخصی برای استرس اکسیداتیو شناخته می‌شود، بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که افزایش سطح MDA در بافت کلیه موش‌های دریافت‌کننده دلتامترین، ممکن است به‌علت تولید بیش از حد رادیکال آزاد توسط دلتامترین باشد. رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط استرس اکسیداتیو فعالیت آنزیمی را از طریق حمله به مولکول‌های بیولوژیکی مانند DNA، پروتئین‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها تغییر می‌دهند که در نهایت باعث آسیب یا مرگ سلولی می‌شود (۱۹). بر اساس نتایج پژوهش حاضر، پس از مواجهه توأم دلتامترین و آکاستین، کاهش چشمگیر آسیب بافت کلیه و نیز کاهش سطح MDA این بافت مشاهده شد که بیانگر اثرات آنتی‌اکسیدانی آکاستین بود. همسو با نتایج پژوهش حاضر، مطالعات قبلی نیز آسیب بافت کلیه در مدل‌های حیوانی پس از تجویز دلتامترین را گزارش نموده و تأثیر آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی نظیر ترکیبات فنلی زیتون، روتین و رزمارینیک اسید را در بهبود آن تأیید نموده‌اند (۹-۱۱). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطوح سرمی اوره و کراتینین پس از تجویز دلتامترین افزایش یافت. در این راستا، تحقیقات دیگر نیز نتایج مشابه با یافته‌های پژوهش حاضر را گزارش نموده‌اند (۱۰ و ۱۱). بالا رفتن اوره و کراتینین به‌دلیل آسیب سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو و کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی است که نشان‌دهنده آسیب به کلیه‌هاست (۲۰). در مقابل، تجویز همزمان آکاستین و دلتامترین، به میزان قابل توجهی سطوح اوره و کراتینین را کاهش داد. بنابراین آکاستین عملکرد کلیه در اثر آسیب دلتامترین را بهبود می‌بخشد. این اثر آکاستین ممکن است به ترمیم آسیب بافتی آن نسبت داده شود که به‌دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی آن است. مطابق با این نتایج، مطالعه قبلی ما نشان داد که آکاستین باعث کاهش سطح اوره و کراتینین و بهبود عملکرد کلیه در موش‌های گروه آکاستین + ایسکمی-ریپرفیوژن شد. بنابراین نتایج این تحقیقات می‌تواند آکاستین را به‌عنوان بهبود دهنده عملکرد کلیه معرفی کند (۱۷).

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، دلتامترین به‌طور چشمگیری باعث افزایش سطح NO بافت کلیه و کاهش سطح بافتی TAC شد. اختلال عملکرد میتوکندری در اکثر بافت‌های بدن باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد مانند NO و در نهایت آسیب بافتی می‌شود که در نارسایی حاد کلیه نقش دارد (۲۱). همان‌طور که قبلاً گزارش شده است، دلتامترین باعث افزایش NO در موش‌ها شد (۲۲). بر اساس نتایج ما، دلتامترین از طریق کاهش TAC بافت کلیه می‌تواند باعث تولید رادیکال‌های آزاد یا گونه‌های اکسیژن فعال و آسیب به بافت کلیه شود.

10. Kucukler S, Kandemir FM, Ozdemir S, Comaklı S, Caglayan C. Protective effects of rutin against deltamethrin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats via regulation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28:62975-90. doi:10.1007/s11356-021-15190-w
11. Yildizhan E, Ulger BV, Akkus M, Katanalp OF, Gokalp Ozkorkmaz E, Yildizhan I. Rosmarinic Acid Ameliorates Deltamethrin Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity. *Med Rec* 2023;5:400-5. doi:10.37990/medr.1197782
12. Chen K, Gao Z. Acacetin, a Natural Flavone with Potential in Improving Liver Disease Based on Its Anti-Inflammation, Anti-Cancer, Anti-Infection and Other Effects. *Molecules* 2024;29. doi:10.3390/molecules29204872
13. Shokri V, Jalili C, Raissi F, Akhshi N, Ghanbari A. Evaluating the effects of acacetin versus a low dose of cisplatin drug on male reproductive system and kidney in mice: With emphasis on inflammation process. *Andrologia* 2020;52:e13444. doi:10.1111/and.13444
14. Wang SY, Wang YJ, Dong MQ, Li GR. Acacetin is a Promising Drug Candidate for Cardiovascular Diseases. *Am J Chin Med* 2024;52:1661-92. doi:10.1142/s0192415x24500654
15. Zhang X, Xu L, Chen X, Zhou X, Cao L. Acacetin alleviates neuroinflammation and oxidative stress injury via the Nrf2/HO-1 pathway in a mouse model of spinal cord injury. *Transl Neurosci* 2022;13:483-94. doi:10.1515/tmsci-2022-0266
16. Alvani A, Jalili C, Shiravi A, Vaezi G, Ghanbari A. Acacetin Inhibits Oxidative Stress and Inflammation in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Jentashapir J Cell Mol Biol* 2023;14:e136185.
17. Shiravi A, Jalili C, Vaezi G, Ghanbari A, Alvani A. Acacetin Attenuates Renal Damage-Induced by Ischemia-Reperfusion with Declining Apoptosis and Oxidative Stress in Mice. *Int J Prev Med* 2020;11:22. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_512_18
18. Ghanbari A, Jalili C, Abdolmaleki A, Zhaleh M, Zarinkhat A, Akhshi N. Falcaria vulgaris L. hydroalcoholic extract protects against harmful effects of mercuric chloride on the rat kidney. *Avicenna J Phytomed* 2023;13:442-53. doi:10.22038/ajp.2023.21872
19. Sadiq IZ. Free Radicals and Oxidative Stress: Signaling Mechanisms, Redox Basis for Human Diseases, and Cell Cycle Regulation. *Curr Mol Med* 2023;23:13-35. doi:10.2174/1566524022666211222161637
20. Nwoguzie BC, Ofili IM, Nnama TN, Aloamaka CP. Oxidative stress-induced by different stressors alters kidney tissue antioxidant markers and levels of creatinine and urea: the fate of renal membrane integrity. *Sci Rep* 2023;13:13309. doi:10.1038/s41598-023-40454-5
21. Dennis JM, Witting PK. Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. *Nutrients* 2017;9:718. doi:10.3390/nu9070718
22. Abdel-Daim M, El-Bialy BE, Rahman HG, Radi AM, Hefny HA, Hassan AM. Antagonistic effects of Spirulina platensis against sub-acute deltamethrin toxicity in mice: Biochemical and histopathological studies. *Biomed Pharmacother* 2016;77:79-85. doi:10.1016/j.biopha.2015.12.003
23. Mansour SA, Mohamed RI, Ali AR. The ameliorative effect of selenium against deltamethrin-induced hepato-renal dysfunction, oxidative stress and histopathological damage in lactating rats and their pups. *Toxicology* 2017;13:57-68.

ایرج رشیدی: تحلیل داده‌ها، مشارکت در نگارش مقاله.

مجتبی اسماعیلی: تحلیل داده‌ها، مشارکت در نگارش مقاله.

علی قنبری: ایده‌پردازی و طراحی مطالعه، نظارت علمی، طراحی

آزمایش‌ها، بازبینی علمی مقاله.

نسخه نهایی مقاله توسط تمام نویسندگان خوانده و تأیید شده است.

حمایت مالی

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام

شده است (کد طرح: ۴۰۳۰۸۰۱).

کد اخلاق

IR.KUMS.AEC.1403.035.

References

1. Wolfe J, Marsit C. Pyrethroid pesticide exposure and placental effects. *Mol Cell Endocrinol* 2023;578:112070. doi:10.1016/j.mce.2023.112070
2. Lu Q, Sun Y, Ares I, Anadón A, Martínez M, Martínez-Larrañaga MR, et al. Deltamethrin toxicity: A review of oxidative stress and metabolism. *Environ Res* 2019;170:260-81. doi:10.1016/j.envres.2018.12.045
3. Ghanbari A, Jalili C, Shahveisi K, Raissi F, Mazini F, Akhshi N. Antioxidant, anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of acacetin against deltamethrin-induced hepatotoxicity in mice: a biochemical and histopathological study. *Koomesh* 2023;25:486-94.
4. Hozyen HF, Khalil HMA, Ghandour RA, Al-Mokaddem AK, Amer MS, Azouz RA. Nano selenium protects against deltamethrin-induced reproductive toxicity in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2020;408:115274. doi:10.1016/j.taap.2020.115274
5. Allam A, Abdeen A, Devkota HP, Ibrahim SS, Youssef G, Soliman A, et al. N-Acetylcysteine Alleviated the Deltamethrin-Induced Oxidative Cascade and Apoptosis in Liver and Kidney Tissues. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19. doi:10.3390/ijerph19020638
6. Li T, Chen H, Xu B, Yu M, Li J, Shi Y, et al. Deciphering the interplay between LPS/TLR4 pathways, neurotransmitter, and deltamethrin-induced depressive-like behavior: Perspectives from the gut-brain axis. *Pestic Biochem Physiol* 2023;197:105697. doi:10.1016/j.pestbp.2023.105697
7. Nieradko-Iwanicka B, Borzęcki A. Subacute poisoning of mice with deltamethrin produces memory impairment, reduced locomotor activity, liver damage and changes in blood morphology in the mechanism of oxidative stress. *Pharmacol Rep* 2015;67:535-41. doi:10.1016/j.pharep.2014.12.012
8. Osama E, Galal AAA, Abdalla H, El-Sheikh SMA. Chlorella vulgaris ameliorates testicular toxicity induced by deltamethrin in male rats via modulating oxidative stress. *Andrologia* 2019;51:e13214. doi:10.1111/and.13214
9. Maalej A, Mahmoudi A, Bouallagui Z, Fki I, Marrekchi R, Sayadi S. Olive phenolic compounds attenuate deltamethrin-induced liver and kidney toxicity through regulating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Food chem toxicol* 2017;106:455-65. doi:10.1016/j.fct.2017.06.010



Protective Role of Acacetin Against Deltamethrin-Induced Nephrotoxicity in Mice

Cyrus Jalili (Ph.D.)¹, Nasim Akhshi (Ph.D. Student)¹, Iraj Rashidi (Ph.D.)¹, Ali Ghanbari (Ph.D.)¹

1- Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Received: 23 May 2025, Accepted: 14 February 2026

Abstract:

Introduction: Deltamethrin is a synthetic pyrethroid insecticide used in agriculture that induces oxidative stress and damages cells. Acacetin is a natural secondary metabolite with antioxidant properties that can effectively combat oxidative damage caused by toxic substances. The present study was conducted to investigate the effect of Acacetin on renal damage caused by Deltamethrin in mice.

Methods: 32 male Balb/C mice were randomly divided into 4 groups (8 mice per group): group 1 (Control): administrated 0.01% dimethyl sulfoxide via gavage, group 2 (Acacetin): Acacetin (50 mg/kg) was administered intraperitoneally, group 3 (Deltamethrin): Deltamethrin (5 mg/kg/day) was administered gavage, and group 4 (Deltamethrin + Acacetin): co-administration of Deltamethrin and Acacetin. After a 2-week exposure period, the mice's kidney tissue was examined to assess histopathological changes and evaluate malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and total antioxidant capacity (TAC). Blood was collected from the heart to measure serum levels of urea and creatinine.

Results: Acacetin caused a significant decrease in serum urea and creatinine levels, MDA and NO levels in kidney tissue, and an increment in TAC in kidney tissue in the deltamethrin + acacetin group compared to the deltamethrin group ($P < 0.01$). Histological study confirmed that Acacetin administration reduced Deltamethrin-induced renal damage.

Conclusion: Acacetin, due to its antioxidant property, protected kidney tissue from damage caused by Deltamethrin both biochemically and histologically.

Keywords: Antioxidants, Oxidative stress, Deltamethrin, Kidney.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: A. Ghanbari, Email: aghanbari@kuma.ac.ir

Citation: Jalili C, Akhshi N, Rashidi I, Ghanbari A. Protective role of acacetin against deltamethrin-induced nephrotoxicity in mice. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2026;21(1):10-18.

