مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره سیزدهم، شمارهٔ ۴، تیر ۱۳۹۰، صفحه ۵۳-۴۸

اثر حفاظتی عصاره بخش‌های هوایی اسکلروفولاریا استریاتا در برابر نفروتوکسیسیتی ناشی از کادمیوم و جیوه در موش

مهناز ظاهری(MS) [۱]، سهیلا ابراهیمی وسطی کلایی(PhD) [۲*]، جواد چراغی(PhD) [۳]

۱- دانشگاه پیام نور تهران
۲- گروه زیست شناسی دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور بابل
۳- گروه دامپزشکی آموزشکده دامپزشکی دانشگاه ایلام

دریافت: ۸۹/۵/۲۶، اصلاح: ۸۹/۷/۱۴، پذیرش: ۸۹/۱۱/۲۰

خلاصه

سابقه و هدف: بسیاری از این آلاینده ها از طریق افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن در بافت هـا، سـبب نفروتوکسیـستی در انـسان هـا و حیوانـات آزمایـشگاهی می شوند. ترکیبات آنتی اکسیدانی موجود در گیاهان دارویی کاندیدهای مناسبی برای حفاظت در برابر مسمومیت ناشی از این مواد می باشند. در این مطالعه برای اولین بـار اثر حفاظتی عصاره الکلی بخش های هوایی گیاه اسکلروفولاریا استریاتا (معروف به تشنه داری) بر نفروتوکسیسیتی ناشی از کادمیوم و جیوه مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روشها: این مطالعه بر روی ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویـستار در محـدوده وزنـی ۲۵۰-۲۰۰ گـرم انجـام شـد. موشـها بـرای دریافـت دوزهـای مناسـبی از کلریدکادمیوم (۳ mg/kg، گروه Cd)، کلرید جیوه (۱/۵ mg/kg، گروه Hg)، عصاره اسکلروفولاریا استریاتا(۴۰۰ mg/kg، گروه Ss)، کلرید کـادمیوم+ عـصاره (گـروه CS)، کلرید جیوه+ عصاره (گروه HS) و سرم فیزیولوژیک (گروه CT) به مدت ۸ روز، بصورت تصادفی به شش گروه، (هفت تایی) تقـسیم شـدند. در پایـان روز هـشتم نمونه‌های خونی تهیه و نفروتوکسیسیتی کلیوی توسط اندازه‌گیری غلظت سرمی اوره، کراتینین، ازت اوره خون (BUN) و اسیداوریک ارزیابی شد.

یافته ها: در مقایسه با گروه کنترل مصرف عصاره به تنهایی، سبب کاهش معنی‌داری در مقدار اوره و BUN خون گردید. درمان با عصاره سبب کاهش معنی‌داری در افزایش اوره، کراتینین، BUN و اسیداوریک ناشی از کادمیوم شد. در مقایسه با گروه کنترل کلرید جیوه مقدار اوره و BUN خون را کاهش داد اما مقدار اسیداوریک و کراتینین را بالا برد. درمان با عصاره نفروتوکسیسیتی ناشی از کلرید جیوه را کاهش داد.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که گیاه اسکلروفولاریا استریاتا ممکن است دارای اثر حفاظتی در برابر نفروتوکسیسیتی ناشی از فلزات سنگینی مثل کادمیوم و جیوه می باشد.

واژه های کلیدی: *اسکلروفولاریا استریاتا، نفروتوکسیسیتی، جیوه، کادمیوم.*

مقدمه

کادمیوم و جیوه از آلاینده‌های صنعتی محیط زیست هستند که سبب آسـیب بافتی در بدن انسان و حیوانات آزمایشگاهی مـی گردنـد (۲و۱). فلـزات سـنگینی همچون کادمیوم، جیوه و سرب از آلاینده های مهم محیط زیست هـستند کـه از طرق مختلف وارد بدن موجودات زنده شده و سبب مسمومیت و آسـیب بـافتی در اندام هایی نظیر کبد، قلـب، کلیـه و غـدد جنـسی مـی گردنـد (۵-۳). گزارشـات متعددی مبنی بر بروز نفروتوکسیسیتی متعاقب مواجهه با کـادمیوم و جیـوه وجـود دارد (۸-۶). کادمیوم از طریق هوا، غذا و استعمال دخانیات وارد بدن شده و غذای آلوده مهمترین راه ورود جیوه به بدن است (۱۱-۹). کادمیوم و جیوه هر دو سـبب آسیب بافتی و مرگ سلولی در بافت های مختلف می گردند (۱۲و۹). کلیه‌ها یکی از بافت‌های اصلی در مسمومیت با کـادمیوم و جیـوه هـستند (۱۴و۱۳و۶). اگرچـه

▣ این مقاله حاصل پایان نامه مهناز ظاهری دانشجو کارشناسی ارشد زیست شناسی دانشگاه پیام نور مرکز تهران می باشد.
* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، دانشگاه پیام نور، تلفن: ۲۲۵۷۷۸۲-۰۱۱۱
e-mail:ebrahimi@pnu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.4.7.2]

گزارشات متعددی مبنی بر بروز نفروتوکسیسیتی بدنبال مواجهه با کادمیوم و جیوه وجود دارد اما مکانیسم نفروتوکسیسیتی ناشی از کادمیوم و جیوه هنوز کاملاً مشخص نشده است (۱۵). با این وجود محققین عواملی همچون افزایش تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن(Reactive Oxygen Species) یا ROS، دخالت در تولید سایتوکاین‌های التهابی و افزایش ساخت نیتریک اکساید(NO) را در القا اثر سمی این مواد در بافت های مختلف دخیل می دانند (۱۶و۱۲و۱۱). در بین مکانیسم های پیشنهادی گزارشات زیادی به افزایش تولید رادیکال های آزاد و به تبع آن استرس اکسیداتیو ناشی از تولید ROS بعنوان مکانیسم پیشنهادی نفروتوکسیسیتی القا شده توسط کادمیوم و جیوه توجه دارند (۱۷و۱۵و۷). بین تولید ROS در داخل سلول و مرگ برنامه ریزی شده سلولی یا آپاپتوزیس که متعاقب مواجهه با کادمیوم رخ می‌دهد ارتباط مستقیمی وجود دارد (۱۸). مطالعات نشان میدهند که مصرف ترکیباتی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از کادمیوم می‌گردند (۱۹). همچنین مسمومیت با جیوه سبب افزایش تولید ROS در سلول ها می گردد (۲۰).

با کشف ترکیبات آنتی اکسیدانی در گیاهان در سال های اخیر استفاده از گیاهان دارویی با استقبال خوبی روبرو شده است. در بین گیاهان دارویی اعضای خانواده اسکروفولاریاسه مورد توجه محققین قرار گرفته، در بین این خانواده گیاه اسکلروفولاریا استریاتا یکی از گیاهان بومی ایران می باشد که بطور خودرو در مراتع، دامنه کوه‌ها و مناطق صعب العبور استان ایلام و همچنین استان خوزستان می روید. در استان ایلام این گیاه معروف به تشنه‌داری بوده و از آن در درمان زخم (۲۱)، بیماری های کلیوی (۲۲)، تخفیف التهاب و عفونت چشم و گوش (۲۳) و ... استفاده می‌شود. گزارشاتی مبنی بر وجود ترکیباتی با خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی در گیاهان خانواده اسکلروفولاریاسه وجود دارد (۲۴). با توجه به اینکه تاکنون گزارشی مبنی بر اثر حفاظتی گیاه اسکروفولاریا استریاتا بر نفروتوکسیسیتی ناشی از فلزات سنگین ارائه نشده است، در این مطالعه اثر حفاظتی عصاره هیدروالکلی کامل بخش های هوایی اسکلروفولاریا استریاتا بر نفروتوکسیسیتی ناشی از مصرف کادمیوم و جیوه در موشها بررسی شد.

مواد و روشها

جمع‌آوری و تهیه عصاره گیاه: در فصل بهار گیاه اسکلروفولاریا استریاتا از دامنه کوه های استان ایلام جمع آوری شد. پس از شناسایی گیاه توسط کارشناسان جهاد دانشگاهی استان ایلام بخش‌های هوایی گیاه از ریشه جدا و پس از آبکشی با آب سرد در سایه خشک گردید. به ازای هر ۲۰ گرم از گیاه پودر شده ۲۰۰ میلی لیتر الکل ۷۰ درصد به آن اضافه شد و محلول حاصله به مدت ۴۸ ساعت در حرارت آزمایشگاه نگهداری شد. سپس عصاره به کمک کاغذ صافی و قیف جدا و توسط دستگاه تقطیر در خلاء تغلیظ گردید. مایع تغلیظ شده پس از خشک شدن بصورت پودر در آمد. جهت تزریق به حیوانات به مقدار لازم از این پودر در سرم فیزیولوژیک حل شد.

روش کار: در این تحقیق از ۴۲ سر موش آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۲۰۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شده بود، استفاده شد. حیوانات به مدت یک هفته در شرایط یکسان کنترل شده از نظر میزان نور (۱۲ساعت روشنایی/ تاریکی به طور متناوب) و دمای ۲۰± ۲ °C داخل قفس نگهداری شدند. آب و غذا به طور آزادانه در اختیار حیوانات قرار داده شد. حیوانات به طور تصادفی به ۶ گروه هفت تایی تقسیم شدند. به گروه اول (گروه کنترل) ۰/۵ میلی لیتر نرمال سالین روزانه بصورت داخل صفاقی به مدت ۸ روز متوالی تزریق شد. گروه دوم (گروه Cd) ۳ mg/kg کلرید کادمیوم (کمپانی مرک)، گروه سوم (گروه Hg) ۱/۵ mg/kg کلرید جیوه(کمپانی مرک) و گروه چهارم (گروه Ss) ۴۰۰ mg/kg عصاره هیدروالکلی بخش‌های هوایی اسکلروفولاریا استریاتا را روزانه بصورت داخل صفاقی به مدت هشت روز دریافت کردند. دوز موثر عصاره اسکلروفولاریا استریاتا بر اساس مطالعات مقدماتی و دوز کلرید کادمیوم و کلرید جیوه بر اساس مطالعات قبلی انتخاب گردید (۱۴). بمنظور ارزیابی اثر حفاظتی عصاره گیاه اسکلروفولاریا استریاتا گروه پنجم (گروه CS) و گروه ششم (گروهHS) نیز بترتیب بصورت توام بمدت هشت روز عصاره را همراه با کلرید کادمیوم و یا کلرید جیوه دریافت نمودند. در پایان روز هشتم پس از بیهوش کردن حیوانات و باز کردن قفسه سینه خونگیری از قلب انجام گرفت. نمونه‌های خونی بمدت ۵ دقیقه با دور ۵۰۰۰ بار در دقیقه سانتریفوژ گردیده و سرم آنها جدا شد. نفروتوکسیسیتی کلیوی توسط اندازه‌گیری غلظت سرمی اوره، کراتینین، ازت اوره خون(BUN) واسیداوریک با استفاده از روش اسپکتروفتومتری (دستگاه SINCO) و کیت‌های اختصاصی (شرکت پارس آزمون) بطور غیرمستقیم اندازه-گیری شد. جهت تعیین تفاوت بین میانگین ها از آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن تست Tukey استفاده و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه مصرف عصاره هیدروالکلی بخش‌های هوایی اسکلروفولاریا استریاتا در مقایسه با گروه کنترل سبب کاهش اوره ($p<0/05$) و BUN سرم شد ($p<0/05$) اما مقدار اسید اوریک و کراتینین سرم را تغییری نداد. درمان با کادمیوم در مقایسه با گروه کنترل مقدار اوره ($p<0/001$)، اسیداوریک ($p<0/001$)، BUN ($p<0/001$) و کراتینین سرم را بصورت معنی داری افزایش داد ($p<0/001$). مصرف توام عصاره و کادمیوم اثر افزایش اوره، اسید اوریک و کراتینین ناشی از کادمیوم را کاملاً برطرف کرد ($p<0/001$). اگرچه درمان با عصاره افزایش اسید اوریک ناشی از کادمیوم را بطور قابل توجهی کاهش داد ($p<0/001$) اما آن را بطور کامل از بین نبرد.

مصرف کلرید جیوه مقدار اسیداوریک و کراتی‌نین را در مقایسه با گروه کنترل بصورت معنی داری بالا برد ($p<0/001$). در حالیکه درمان با کلرید جیوه نه تنها سبب کاهش معنی‌داری در مقدار اوره و BUN سرم در مقایسه با گروه کنترل گردید ($p<0/001$) بلکه در مقایسه با گروه Ss نیز مقدار اوره ($p<0/05$) و BUN ($p<0/001$) کمتر شد. طبق نتایج بدست آمده درمان با عصاره در کاهش سطح سرمی اسیداوریک در مقایسه با گروه Hg کاملاً موفق بود ($p<0/001$). اگرچه عصاره توانست مقدار کراتی نین را در گروه HS در مقایسه با گروه Hg بطور معنی‌داری کاهش دهد ($p<0/001$) اما مقدار کراتینین همچنان بالاتر از گروه کنترل باقی ماند ($p<0/05$). مقدار اوره در گروه HS در مقایسه با گروه Ss ($p<0/001$) و گروه Hg ($p<0/05$) بصورت معنی داری پایین تر بود. همچنین مقدار BUN در گروه HS در مقایسه با گروه Ss ($p<0/05$) و گروه Hg ($p<0/05$) بصورت معنی‌داری کمتر بود (جدول ۱).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.4.7.2]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.4.7.2]

جدول ۱: اثرات مصرف عصاره بخش های هوایی اسکلروفولاریا استریانا به تنهایی و بصورت توام با کلرید کادمیوم یا کلرید جیوه بر اوره، اسید اوریک، کراتی‌نین و BUN سرم در موش های صحرایی.

گروه ها	اوره (mg/dl)	اسیداوریک(mg/dl)	کراتی نین(mg/dl)	BUN(mg/dl)
CT	۴۳/۰۱ ± ۱/۰۱	۱/۳۳ ± ۰/۱۳	۰/۴۹ ± ۰/۰۲	۲۰/۰۹ ± ۰/۴۷
Ss	۳۷/۴۹ ± ۱/۰۲*	۱/۲۹ ± ۰/۱۹	۰/۵۳ ± ۰/۱	۱۷/۶۵ ± ۰/۵۲*
Cd	۶۹/۲ ± ۰/۳۸***	۴/۰۹ ± ۰/۱۵***	۲/۲۴ ± ۰/۵۳***	۳۲/۳۳ ± ۰/۰۵***
Hg	۱۳/۹۵ ± ۰/۱ $^{*** \delta}$	۵/۳۵ ± ۰/۱۵ ***	۲/۱۲ ± ۰/۱۱ ***	۶/۵ ± ۰/۰۵ $^{*** \delta\delta\delta}$
CS	۳۸/۸۱ ± ۰/۵۸$^{\#\#\#}$	۲/۳۴ ± ۰/۱۳$^{***\#\#\#}$	۰/۸۱ ± ۰/۰۶$^{\#\#\#}$	۱۸/۰۷ ± ۰/۳$^{***\#\#}$
HS	۹/۶۵ ± ۰/۷۹ $^{\delta\delta\delta \psi}$	۱/۹ ± ۰/۶۷ $^{\psi\psi\psi}$	۱/۱ ± ۰/۱۳ $^{* \psi\psi\psi}$	۴/۶ ± ۰/۳۵ $^{\delta \psi}$

مقایسه میانگین غلظت سرمی اوره، اسیداوریکف کراتی‌نین و BUN در گروه های کنترل(CT)، عصاره(Ss)، کادمیوم(Cd)، کادمیوم + عصاره(CS)، جیوه(Hg) و جیوه + عصاره(HS). سطح معنی دار بودن P<۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. *: وجود تفاوت معنی دار با گروه کنترل(P<۰/۰۵)، ***: وجود تفاوت معنی دار با گروه کنترل (P<۰/۰۰۱)، $^{\#\#}$: وجود تفاوت معنی دار با گروه Cd(P<۰/۰۱). $^{\#\#\#}$: وجود تفاوت معنی دار با گروه Cd(P<۰/۰۰۱)، $^{\psi}$: وجود تفاوت معنی دار با گروه Hg(p<۰/۰۵)، $^{\psi\psi\psi}$: وجود تفاوت معنی دار با گروه Hg(p<۰/۰۰۱)، $^{\delta}$: وجود تفاوت معنی دار با گروه Ss(p<۰/۰۵). $^{\delta\delta\delta}$: وجود تفاوت معنی دار با گروه Ss(p<۰/۰۰۱).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه عصاره هیدروالکلی گیاه اسکلروفولاریا توانست نفروتوکسیسیتی ناشی از کادمیوم را تا حدودی بهبود بخشد. با توجه به اینکه درمان با کادمیوم موجب افزایش محصولات ناشی از پراکسیداسیون لیپیدها در سلول های پوششی توبول های ابتدایی کلیه می‌گردد تصور می شود این فلز از طریق کاهش سیستم آنتی‌اکسیدانی سبب آسیب کلیوی شود (۲۵). مشابه با نتایج سایر محققین (۱۸و۷) در مطالعه حاضر مصرف مزمن کلرید کادمیوم سبب افزایش مقدار اوره، اسیداوریک، BUN و کراتی‌نین سرمی، بعنوان شاخص آسیب کلیوی گردید. گزارش شده حدود سی دقیقه بعد از مواجهه با کادمیوم میزان تولید ROS در سلول های پوششی قطعه S1 لوله خمیده ابتدایی موش افزایش می یابد (۲۶). از سوی دیگر مصرف آنتی اکسیدان های مختلف سبب محافظت در برابر نفروتوکسیسیتی ناشی از کادمیوم می گردد (۲۷و۱۸). از میان مواد آنتی اکسیدان طبیعی بیوفلاونوئیدها گروهی از مواد با خاصیت آنتی اکسیدانی قوی می باشند که نفروتوکسیسیتی ناشی از مواجهه با کادمیوم را کاهش می دهند (۲۵). گزارش شده که فلاونوئیدهای موجود در رژیم غذایی نظیر کوئرستین (quercetine) افزایش اوره، اسیداوریک و کراتینین ناشی از کادمیوم را برطرف می‌کنند (۲۷). همچنین مطالعات نشان داده‌اند نارینجینیگ (naringening) آنتی‌اکسیدان موجود در مرکبات، استرس اکسیداتیو ناشی از کادمیوم را در انسان و حیوانات آزمایشگاهی مهار می کند(۲۸). در حالت طبیعی ROS توسط آنزیم‌های آنتی اکسیدانی داخل بافت ها خنثی می گردد. بدنبال مواجهه با کادمیوم عملکرد میتوکندری در سلول های کلیوی مختل شده و تولید ROS افزایش می یابد. عدم تعادل بین ROS و سیستم آنتی اکسیدانی داخلی سبب بروز استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی می شود (۲۹و۲۵و۷). به تازگی مشخص شده که بخش های هوایی گیاه اسکروفولاریا استریاتا حاوی ترکیبات فلاونوئیدی (مثل کوئرستین) و ترکیبات گلیکوزیدی است (۳۰). با توجه به وجود ترکیبات فلاونوئیدی در این گیاه می‌توان تصور نمود که بخشی از اثرات حفاظتی اسکروفولاریا استریاتا از طریق تقویت سیستم آنتی-اکسیدانی و مهار تولید ROS اعمال گردد.

در تحقیق حاضر مصرف کلرید جیوه سبب افزایش مقدار کراتینین و اسیداوریک سرمی شد اما مقدار اوره و BUN کاهش یافت. گزارش شده که مصرف جیوه سبب القا نفروپاتی شده که با افزایش کراتینین و BUN در سرم مشخص می گردد (۳۲و۳۱). با توجه به اینکه مدت زمان مواجهه و دوز جیوه در تأثیر جیوه بر سلامت بافت موثر است، به همین دلیل احتمال دارد وجود تفاوت بین نتایج ما با نتایج سایر محققین به دلیل اختلاف در روش کار باشد. بعنوان مثال گزارش شده که بدنبال مواجهه با ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، کلرید جیوه به مدت ۱۴ روز، اگرچه کلیه ها دچار تغییرات بافتی شده‌اند اما تغییری در BUN و کراتینین رخ نداده است (۳۳). همچنین گزارش شده که مسمومیت با جیوه سبب افزایش تولید فاکتورهای پیش التهابی و NO در موش ها می شود (۳۴). تحقیقات اخیر نشان می دهند که ترکیبات گلیکوزیدی ایریوئیدی با مهار ساخت سایتوکاین های التهابی نظیر فاکتور نکروز کننده تومور آلفا می توانند التهاب را کاهش دهند (۳۵). گزارش شده که کوئرستین از طریق مهار تولید میانجی های پیش التهابی قادر است نفروتوکسیسیتی ناشی از کادمیوم را برطرف کند (۳۶). با توجه به اینکه وجود ترکیبات گلیکوزیدی در گیاهان خانواده اسکلروفولاریاسه به اثبات رسیده است (۳۴و۲۴)، احتمال دارد عصاره اسکلرافولاریا استریاتا از طریق کاهش تولید سایتوکاین های التهابی و مهار التهاب در بافت کلیه اثرات حفاظتی خود را بر نفروتوکسیسیتی ناشی از جیوه اعمال کند.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه اسکروفولاریا استریاتا کلیه ها را در برابر نفروتوکسیسیتی ناشی از کادمیوم و جیوه محافظت می کند. تحقیق در خصوص مکانیسم دخیل در اعمال این اثر حفاظتی می تواند به پیشرفت درمان های مناسب با کمترین عوارض جانبی برای انسانها و حیواناتی که در مواجهه با فلزات سنگین هستند کمک کند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.4.7.2]

Protective Effect of Aerial Parts Extract of Scrophularia Striata on Cadmium and Mercury-Induced Nephrotoxicity in Rat

M. Zaheri (MS) [1], S. Ebrahimi Vosta Kalai (PhD) [2*], J. Cheraghi (PhD) [3]

1. Payame Noor University, Tehran, Iran
2. Department of Biology, Faculty of Science, Payame Noor University, Babol, Iran
3. Faculty of Veterinary, Ilam University, Ilam, Iran

J Babol Univ Med Sci; 13(4); Jul 2011

Received: Aug 17th 2010, Revised: Oct 6th 2010, Accepted: Feb 9th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Most of these contaminants, by increased production of free radicals of oxygen, cause nephrotoxicity in human and experimental animals. Anti-oxidant structures existing in the medicinal plants are suitable candidates for protection against poisoning by these substances. In the present research, for the first time, the effect of the alcoholic juice of the aerial sections of scrophularia striata (Teshnehdaru) on nephrotoxicity caused by cadmium and mercury is investigated.

METHODS: Forty two male Wistar rats (200-250 g) were randomly divided into 6 groups (n=7) to receive a daily corresponding dose of cadmium chloride (3mg/kg, i.p., group Cd), mercuric chloride (1.5mg/kg, i.p., group Hg), extract of Scrophularia striata (400 mg/kg, i.p., group Ss), combination extract and cadmium chloride (CS), combination extract and mercury chloride (HS) and normal saline as control (CT). At the end of the 8 day blood samples were collected and nephrotoxicity was evaluated by measuring serum urea, serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN) and uric acid concentration.

FINDINGS: Administration of hydroalcoholic extract of Scrophularia striata induced a significant decrease urea and uric acid compared with control group. Cd- induced increases in urea, creatinine, BUN and uric acid were significantly reduced by treatment with extract. In compared with control group in Hg group uric acid and creatinine increased but urea and BUN decreased. Treatment with extract improved nephrotoxicity.

CONCLUSION: The results showed that scrophularia striata may have a protective effect against heavy metal induced nephrotoxicity.

KEY WORDS: *Scrophularia striata, Nephrotoxicity, Mercury, Cadmium.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Payame Noor University, Babol, Iran
Tel: +98 111 2257782
E-mail: s_ebrahimi@pnu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.4.7.2]

References

1. Yadav N, Khandelwal S. Therapeutic efficacy of Picroliv in chronic cadmium toxicity. Food Chem Toxicol 2009; 47(3):871-9.
2. Tevenod F. Nephrotoxicity and the proximal tubule. Insights from cadmium. Nephron Physiol 2003;93(4):87-93.
3. Kim SH, Sharma RP. Cytotoxicity of inorganic mercury in murine T and B lymphoma cell lines: involvement of reactive oxygen species, Ca^{2+} homeostasis, and cytokine gene expression. Toxicol In Vitro 2003;17(4):385-95.
4. Gonic HC. Nephrotoxicity of cadmium & lead. Indian J Med Res 2008;128:335-52.
5. Houser MT, Berndt WO. The effect of unilateral nephrectomy on the nephrotoxicity of mercuric chloride in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1986;83(3):506-15.
6. Kurowska E, Bal W. Recent advances in molecular toxicology of cadmium and nickel. Advances in Molecular Toxicology 2010;4:85-126.
7. Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. Toxicol Lett 2010;198(1):49-55.
8. Girardi G, Elias MM. Effectiveness of N-acetylcysteine in protecting against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. Toxicology 1991;67(2):155-64.
9. Leal RB, Posser T, Rigon AP, et al. Cadmium stimulates MAPKs and Hsp27 phosphorylation in bovine adrenal chromaffin cells. Toxicology 2007;234(1-2):34-43.
10. Leffel EK, Wolf C, Poklis A, White KL Jr. Drinking water exposure to cadmium, an environmental contaminant, results in the exacerbation of autoimmune disease in the murine model. Toxicology 2003;188(3):233-50.
11. Rumbeiha WK, Fitzgerald SD, Braselton WE, Roth RA, Kaneene JB. Potentation of mercury-induced nephrotoxicity by endotoxin in the Sprague–Dawley rat. Toxicology 2000;149(2-3):75-87.
12. Wang SH, Shih YL, Lee CC, et al. The role of endoplasmic reticulum in cadmium-induced mesangial cell apoptosis. Chem Biol Interac 2009;181(1):45-51.
13. Pari L, Murugavel P, Sitasawad SL, Sandeep Kumar K. Cytoprotective and antioxidant role of diallyl tetrasulfide on cadmium induced renal injury: An in vivo and in vitro study. Life Sci 2007;80(7):650-8.
14. Girardi G, Elias MM. Effectiveness of N-acetylcysteine in protecting against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. Toxicology 1991;67(2):155-64.
15. El-Sharaky AS, Newairy AA, Badreldeen MM, Eweda SM, Sheweita SA. Protective role of selenium against renal toxicity induced by cadmium in rats. Toxicology 2007;235(3):185-93.
16. Jan AT, Ali A, Haq Q. Glutathione as an antioxidant in inorganic mercury induced nephrotoxicity. J Postgrad Med 2011;57:72-7.
17. Yam-Canul P, Chirino YI, Sanchez-González DJ, et al. Nordihydroguaiaretic acid attenuates potassium dichromate-induced oxidative stress and nephrotoxicity. Food Chem Toxicol 2008;46(3):1089-96.
18. Lee W, Bork U, Thévenod F. Mitochondria as a target of cadmium nephrotoxicity: Induction of swelling and cytochrome C release. Toxicol Mech Methods 2004;14(1-2):67-71.
19. Renugadevi J, Prabu SM. Naringenin protects against cadmium-induced oxidative renal dysfunction in rats. Toxicology 2009;256(1-2):128-34.
20. Stacchiotti A, Morandini F, Bettoni F, et al. Stress proteins and oxidative damage in a renal derived cell line exposed to inorganic mercury and lead. Toxicology 2009;264(3):215-24.
21. Ardeshiri A, Barzegar M, Rezaie M, et al. Effect of Scrophularia striata extract on human fibroblast cells. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch 2009;19(3):168-72. [in Persian]
22. Bahrami AM, Valadi A. Effects of scrophularia striata ethanolic leaves extracts on staphylococcus aureus. Int J Pharmacol 2010;6(4):431-4.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.4.7.2]

23. Shoohani B, Hemati AA, Taheri Moghadam M. Effects of scrophularia striata extract on wound healing in rabbit. J Ilam Univ Med Sci 2010;17(4):9-16. [in Persian]
24. Ahmed B, Al-Rehaily AJ, Al-Howiriny TA, El-Sayed KA, Ahmad MS. Scropolioside-D2 and harpagoside-B: two new iridoid glycoside from scrophularia deserti and their antidiabetic and anti-inflammatory activity. Biol Pharm Bull 2003;26(4):462-7.
25. Renugadevi J, Prabu SM. Quercetin protects against oxidative stress-related renal dysfunction by cadmium in rats. Exp Toxicol Pathol 2010;62(5):471-81.
26. Lee WK, Thévenod F. Novel roles for ceramides, calpains and caspases in kidney proximal tubule cell apoptosis: Lessons from in vitro cadmium toxicity studies. Biochem Pharmacol 2008;76(11):1323-32.
27. Liu J, Qu W, Kadiiska M. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. Toxicol Appl Pharmacol 2009;238(3):209-14.
28. Renugadevi J, Prabu SM. Cadmium-induced hepatotoxicity in rats and the protective effect of naringenin. Exp Toxicol Pathol 2010;62(2):171-81.
29. L'Hoste S, Chargui E, Belfodil R, et al. CFTR mediates cadmium-induced apoptosis through modulation of ROS level in mouse proximal tubule cells. Free Radic Biol Med 2009;46(8):1017-31.
30. Monsef-Esfahani H, Hajiaghaee R, Shahverdi AR, Khorramizadeh MR, Amini M. Flavonoids cinnamic acid and phenyl propanoid from aerial parts of scrophularia stiata. Pharm Biol 2010;48(3):333-6.
31. Piacenza F, Malavolta M, Cipriano C, et al. l-Arginine normalizes NOS activity and zinc-MT homeostasis in the kidney of mice chronically exposed to inorganic mercury. Toxicol Lett 2009;189(3):200-5.
32. Devasmita C, Ziauddin A. Drug-induced nephrotoxicity. Med Clin North Am 1997;81(3):705-17.
33. Kluwe WM. Developed resistance to mercuric chloride nephrotoxicity: failure to protect against other nephrotoxicants. Toxicol Lett 1982;12(1):19-25.
34. Kim SH, Johnson VJ, Sharma RP. Mercury inhibits nitric oxide production but activates proinflammatory cytokine expression in murine macrophage: differential modulation of NF-κB and p38 MAPK signaling pathways. Nitric Oxide 2002;7(1):67-74.
35. Niu ZR, Wang RF, Shang MY, Cai S. A new iridoid glycoside from scrophularia ningponesis. Nat Prod Res 2009;23(13):1181-8.
36. Sanchez-González P, Perez Barriocanal F, Prieto M, Lopez-Novoa JM, Morales AI. Quercetin exerts a protective effect on cadmium-induced nephrotoxicity through its ability to inhibit pro-inflammatory mediators. Toxicol Lett 2008; 180(1):S193.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.4.7.2]