

## تأثیر دی‌آلیل‌سولفید بر اختلال حاد کلیه القا شده با لیپوپلی‌ساکارید در موش کوچک آزمایشگاهی

ابوالفضل اکرمی<sup>۱</sup>، تاجماه ممینی<sup>۲</sup>، مهرداد روغنی\*<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۰۴/۰۹ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۷/۲۵

## چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** دی‌آلیل‌سولفید یکی از ترکیبات ارگانوسولفور گرفته شده از سیر است که اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی متعددی دارد. لیپوپلی‌ساکارید جزء غشای بیرونی باکتری‌های گرم منفی است که برای ایجاد مدل حیوانی آسیب حاد کلیه استفاده می‌شود. لیپوپلی‌ساکارید با القای واکنش‌های استرس‌اکسیداتیو موجب آسیب کلیوی می‌گردد. با توجه به نقش استرس‌اکسیداتیو در بروز آسیب حاد کلیه ناشی از سپتی سمی، هدف از این مطالعه تعیین اثر دی‌آلیل‌سولفید بر اختلال حاد کلیه ناشی از لیپوپلی‌ساکارید بود.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش نر نژاد C57BL/6 به طور تصادفی به ۴ گروه کنترل، لیپوپلی‌ساکارید و دو گروه لیپوپلی‌ساکارید تحت درمان با دی‌آلیل‌سولفید (دوزهای ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. در مورد دو گروه تحت درمان با دی‌آلیل‌سولفید، تجویز دی‌آلیل‌سولفید، تک دوز و به صورت خوراکی یک ساعت قبل تزریق لیپوپلی‌ساکارید بود. آسیب حاد کلیه با تزریق تک دوز داخل صفاقی لیپوپلی‌ساکارید ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایجاد شد. ۲۴ ساعت پس از تزریق لیپوپلی‌ساکارید، نمونه‌های خون از قلب برای آنالیز نیتروژن اوره خون و کراتینین جمع‌آوری شدند. همچنین هموژنه بافت کلیه برای اندازه‌گیری شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو شامل مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، نیتريت و کاتالاز تهیه شد.

**یافته‌ها:** در مقایسه با گروه لیپوپلی‌ساکارید، تزریق دی‌آلیل‌سولفید در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی‌دار MDA شد ولی کاهش نیتريت و افزایش کاتالاز معنی‌دار نبودند. همچنین در راستای بهبود عملکرد کلیه، میزان اوره و کراتینین را در مقایسه با گروه لیپوپلی‌ساکارید به طور معناداری کاهش داد. **نتیجه‌گیری:** دی‌آلیل‌سولفید می‌تواند اختلال حاد کلیه ناشی از لیپوپلی‌ساکارید را بهبود بخشد که اثرات سودمند آن بواسطه کاهش استرس‌اکسیداتیو و احتمالاً افزایش سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی است.

**کلیدواژه‌ها:** دی‌آلیل‌سولفید، لیپوپلی‌ساکارید، اختلال حاد کلیه، استرس‌اکسیداتیو

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره سوم، ص ۱۷۰-۱۶۰، خرداد ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه شاهد، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۶۴۷۹۲

Email: mehjour@yahoo.com, mroghani@shahed.ac.ir

## مقدمه

آمارها نشان می‌دهد در حدود ۵۰ درصد ریسک افزایش میزان مرگ و میر وجود دارد (۱-۳). از آنجایی که هیچ درمان موثری وجود ندارد، مداخلات پیشگیرانه برای جلوگیری از آسیب حاد کلیه ناشی از عفونت ضروری است و به طور چشمگیری میزان مرگ و میر، زمان بستری و هزینه‌های درمانی می‌کاهد (۴، ۵).

لیپوپلی‌ساکارید یک جزء دیواره خارجی باکتری‌های گرم منفی است که به طور گسترده برای القای سپسیس و آسیب حاد کلیه مدل‌های حیوانی استفاده می‌شود. به دنبال سپسیس لیپوپلی‌ساکارید آزاد شده با اتصال به گیرنده‌های TLR4، که نقش

آسیب حاد کلیه (AKI) سندرمی است که با کاهش سریع در میزان فیلتراسیون گلومرولی و تجمع محصولات دفعی نیتروژنی مشخص می‌شود، به طوری که غلظت کراتینین و اوره در خون بالا می‌رود. علل مختلفی برای آن وجود دارد که شایع‌ترین آن سپسیس می‌باشد. میزان بروز آسیب حاد کلیوی در طول چند دهه گذشته به طور پیوسته افزایش داشته‌است، به طوری که میزان بروز سالانه آن ۵۰۰ نفر از هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت است. به علت درمان‌های ضعیف در فاز حاد میزان مرگ و میر بسیار بالاست به طوری که

<sup>۱</sup> پزشک، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

<sup>۳</sup> استاد، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرج) دسترسی داشتند. حیوان‌ها بطور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی به شرح: کنترل، لیپوپولی‌ساکارید، و گروه‌های لیپوپولی‌ساکارید تحت تیمار با دی‌آلیل‌سولفید در دوزهای ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش تقسیم شدند. روش نمونه‌گیری تصادفی بر اساس جدول تصادفی اعداد بود (۲۱، ۲۲). در مورد گروه‌های درمان ماده مؤثره DAS از شرکت سانتا کروز (آمریکا) با کد SC-204718 استفاده شد و تجویز دارو حل شده در کالیفور ۱۰ درصد (رقیق شده در آب مقطر) به صورت گاواژ یک ساعت قبل تزریق لیپوپولی‌ساکارید در حجم ۰٫۱ میلی‌لیتر برای هر موش و در گروه‌های کنترل و لیپوپولی‌ساکارید انجام شد (۲۳). برای القای آسیب حاد کلیه، از لیپوپولی‌ساکارید جدا شده از اشریشیا کولی تهیه شده از شرکت سیگما آلدیج (آلمان) با کد L2880 حل شده در نرمال سالین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به فرم داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد (۲۴، ۲۵). ۲۴ ساعت بعد از تزریق لیپوپولی‌ساکارید، موش‌ها با مخلوط کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گزیلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شده و پس از گرفتن نمونه خون از قلب با شکاف قفسه سینه از خط میدلاین، اندازه‌گیری مارکرهای کلیوی شامل BUN و کراتینین با استفاده از کیت‌های اختصاصی (پارس آزمون، ایران) انجام شد. همچنین، بلافاصله کلیه آنها از طریق شکاف شکم از خط میدلاین خارج شد و پس از تهیه هموژنه بافتی، با استفاده از دستگاه هموژنایزر، سنجش شاخص‌های استرس اکسیداتیو (مالون دی‌آلدئید (MDA)، کاتالاز، و نیتريت) با استفاده از کیت‌های اختصاصی به شرح زیر انجام شد.

**بررسی‌های بیوشیمیایی:** برای تهیه هموژنه بافتی کلیه‌ها، از بافر PBS سرد استفاده شد و به صورت جداگانه متناسب با وزن آنها محلول اضافه شده (۱۰ درصد) و به مدت دو دقیقه با دستگاه هموژنایزر با دور ۵۰۰۰ در دقیقه هموژنیزه گردید و محلول هموژنیزه شده، توسط سانتریفوژ یخچال دار با دور ۵۰۰۰ در دقیقه و به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شد. برای جلوگیری از تخریب آنزیم‌ها و پروتئین‌ها، تمامی مراحل بالا در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد انجام شد. پس از انجام سانتریفوژ، محلول رویی شفاف از بقیه محلول جدا و درون میکروتیوب جمع‌آوری شد و از این محلول برای سنجش شاخص‌ها توسط اسپکتروفتومتر استفاده شد.

جهت اندازه‌گیری سطح کراتینین از کیت‌های مخصوص پارس آزمون ایران و دستگاه اسپکتروفتومتر استفاده شد. روش کار آنزیمی، کالریمتری بدون حذف پروتئین‌ها بر اساس روش JAFFE بود. اساس این روش بر اساس واکنش کراتینین با آلکانل پیکرات است که این واکنش در دمای ۲۱-۲۵ سانتی‌گراد انجام می‌گیرد. در این آزمایش کراتینین با آلکانل پیکرات تشکیل یک کمپلکس رنگی

کلیدی در پروسه التهابی دارد موجب فعال کردن فاکتور رونویسی NFkB و به دنبال آن القای بیان فاکتورهای پیش التهابی تولید رادیکال‌های آزاد و ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو و در نتیجه آپوپتوز و آسیب سلول‌های توبولی و اختلال عملکرد آنها می‌گردد (۶، ۷).

سیر از گونه‌ی آلیوم با نام علمی *Allium sativum* متعلق به خانواده Liliaceae می‌باشد. دی‌آلیل‌سولفید از ترکیبات گوگردی و ماده مؤثره سیر که تا کنون اثرات آنتی‌اکسیدانسی ضدالتهابی آن در بافت‌های مختلف مشخص شده است (۸، ۹). کارایی درمانی سیر شامل انواع مختلفی از بیماری‌ها از جمله سرطان‌ها (۱۲-۱۰)، عفونت‌های باکتریایی (۱۳)، ویروسی و قارچی (۱۴، ۱۵)، کاهش چربی خون و فشار خون، بیماری‌های قلب و عروق و آمبولی (۱۶) می‌باشد.

DAS یکی از ترکیبات ارگانوسولفور سیر است که تحقیقات متعددی فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن را تأیید کرده‌اند، از این رو DAS با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و کاهش پراکسیداسیون لیپید، باعث کاهش سمیت سلولی و آسیب اکسیداتیو بافت می‌شود (۱۷). DAS با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش رادیکال‌های آزاد در بافت‌های مختلف بدن ریه، کلیه، کبد... موجب بهبود آسیب اکسیداتیو می‌شود. بنابراین، می‌توان آن را به عنوان عامل پیشگیری در رژیم غذایی استفاده کرد. دی‌آلیل‌سولفید می‌تواند با مهار عامل رونویسی NF-κB از چندین ژن سیتوکین درگیر در پاسخ‌های التهابی مانند TNF-α، اینترلوکین-۱ بتا و اینترلوکین ۶ و ۱۲ جلوگیری کند (۱۸). از طرفی مکانیسم حفاظتی DAS از طریق افزایش القای Nrf2 و BCL-2 و همچنین مهار بیان NF-κB، MAPK، و پروتئین JNK و سرکوب مسیرهای MAPK، موجب مهار پاسخ‌های التهابی و آپوپتوتیک سلول‌ها مطرح شده‌است (۱۹، ۲۰).

تاکنون در ایران مطالعه‌ای درباره اثر DAS بر آسیب‌حادکلیوی ناشی از لیپوپولی‌ساکارید انجام نشده‌است و سایر مطالعات در جهان از نظر مدل تجربی التهاب و یا بافت هدف و مارکرهای اندازه‌گیری متفاوت بوده‌اند، لذا بر آن شدیم اثرات دی‌آلیل‌سولفید بر اختلال حاد کلیه القا شده با لیپوپولی‌ساکارید در موش کوچک آزمایشگاهی را بررسی کنیم.

## مواد و روش کار

در این مطالعه تجربی، موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر نژاد C57BL/6 به تعداد ۳۲ سر در محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. تمام حیوانات در دمای ۲۱-۲۳ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوان‌ها آزادانه به آب لوله

و ۱ میلی‌لیتر از محلول گریس مورد نیاز است که به مدت ۱۰ دقیقه در درجه حرارت اتاق نگهداری شدند و در طول موج ۵۴۰ نانومتر جذب نوری آن خوانده شده و با غلظت شناخته شده‌ای از سدیم نیتريت مقایسه شد. جهت محلول‌های استاندارد نیز از رقت‌های مختلف سدیم نیتريت استفاده گردید.

برای اندازه‌گیری میزان کاتالاز نمونه‌ها، از روش Beers و Sizer (۱۹۵۲) استفاده شد. اساس این روش کاهش یافتن میزان پراکسید، هنگام اضافه کردن کاتالاز به محیط است که به کمک دستگاه اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش (UV) جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۲۴۰ نانومتر به دست می‌آید. یک واحد آنزیم طبق تعریف مقداری از آنزیم است که باعث تجزیه یک میکرومول پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و PH برابر ۷، در یک دقیقه و در یک میلی‌گرم پروتئین شود. برای ساخت معرف سنجش میزان کاتالاز، بافر پتاسیم ۰/۰۵ مولار تهیه شد. جهت ساخت این بافر ۱۵/۴ میلی‌لیتر از نمک دی پتاسیم هیدروژن فسفات  $K_2HPO_4$  ۰/۱ مولار را با ۹/۶ میلی‌لیتر از پتاسیم دی هیدروژن فسفات  $KH_2PO_4$  ۰/۱ مولار مخلوط کرده و ۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر و به محلول مذکور را اضافه کردیم سپس به بافر آماده شده ۰/۰۵۹ مولار از پراکسید هیدروژن (۳۰ درصد) اضافه شد. محلول اخیر معرف مورد نیاز برای سنجش فعالیت آنزیم کاتالاز است. داخل کووت اسپکتروفتومتر UV حاوی ۱/۹ میلی‌لیتر آب مقطر، مقدار ۱ میلی‌لیتر از معرف آماده شده ریخته شد و درون دستگاه به مدت ۴ تا ۵ دقیقه انکوبه شد پس از صفر کردن دستگاه، ۱۰۰ میکرو لیتر از مایع هموزنیزه به کووت داخل دستگاه اضافه شد و جذب نمونه‌ها در دو زمان متوالی ثبت شد. نتایج بر اساس فعالیت آنزیم بیان شد.

**آنالیز آماری:** تمامی داده‌ها به صورت  $Mean \pm SEM$  بیان شدند. در مورد نتایج از آزمون آماری پارامتریک آنوای یکطرفه و در صورت اختلاف معنی‌دار از آزمون توکی استفاده شد. آنالیز آماری داده‌ها در برنامه سیگما پلات نسخه ۱۲ انجام شد. جهت رسم نمودارها از برنامه اکسل ۲۰۱۳ استفاده گردید. در مورد کلیه یافته‌ها اختلاف در سطح  $p < 0.05$  به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

### میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA):

نمودار ۱ نتایج مربوط به میزان MDA بافت کلیه به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در موش‌های گروه‌های تحت بررسی را نشان می‌دهد. این پارامتر در گروه لیپوپولی‌ساکارید بصورت معنی‌دار و بارز نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ( $p < 0.05$ ). بعلاوه، این پارامتر در گروه لیپوپولی‌ساکارید دریافت کننده دی‌آلیل‌سولفید

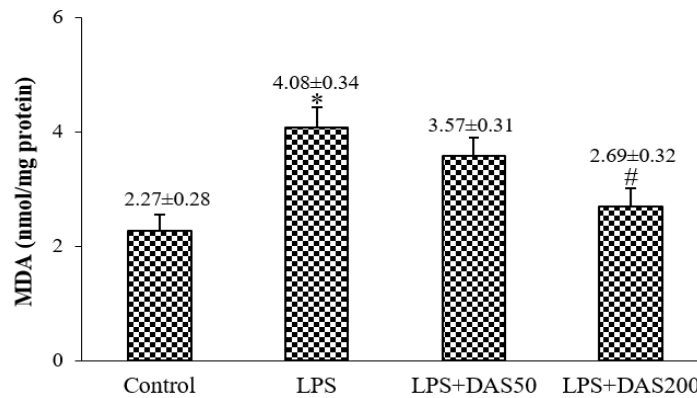
می‌دهد و شدت رنگ ایجاد شده متناسب با مقدار کراتینین در نمونه است که ماکزیمم جذب نوری آنها، در طول موج ۵۱۰ نانومتر است. نمونه‌ها در دستگاه اسپکتروفتومتر خوانده شد سپس منحنی استاندارد و جذب‌های نوری به دست آمده از نمونه‌ها بر روی منحنی استاندارد تطبیق داده شد.

جهت اندازه‌گیری سطح BUN از کیت مخصوص پارس‌آزمون ایران و همچنین دستگاه اسپکتروفتومتر استفاده شد. روش کار کالریمتریک بود. اساس این آزمایش سالیسیلات سدیم است به این صورت که آمونیاک حاصل از هیدرولیز اوره توسط آنزیم Urease با هیپوکلریت و سالیسیلات سدیم، تشکیل یک کمپلکس رنگی می‌دهد که سبز رنگ است. شدت رنگ ایجاد شده متناسب با مقدار BUN در نمونه است که ماکزیمم جذب نوری آنها، در طول موج 600 نانومتر است. این واکنش در دمای ۲۰-۲۵ سانتی‌گراد انجام می‌گیرد. پس از تهیه نمونه‌ها، در دستگاه اسپکتروفتومتر قرار داده شده و خوانده می‌شود سپس منحنی استاندارد و جذب‌های نوری به دست آمده از نمونه‌ها بر روی منحنی استاندارد تطبیق داده می‌شود. اندازه‌گیری سطح مالون‌دی‌آلدئید بر اساس روشی است که اساس آن واکنش تیوباربیتریک اسید (TBA) است که این واکنش در دمای جوش انجام می‌گیرد. در این روش مالون‌دی‌آلدئید و یا مواد مشابه آن با تیوباربیتریک اسید واکنش داده و رنگ صورتی را ایجاد می‌کنند که ماکزیمم جذب نوری آنها، در طول موج ۵۳۲ نانومتر است. برای این کار از نمونه‌های سانتریفوژ شده به مقدار ۱۰۰ میکرو لیتر برداشته و به دو سی‌سی معرف شامل ۱ سی‌سی محلول تری کلرو استیک اسید (TCA) ۲۰ درصد و ۱ سی‌سی تیوباربیتریک اسید ۱ درصد اضافه شد. تمامی نمونه‌ها و لوله‌های استاندارد (فالكون‌ها) را با رقت‌ها مختلف، به مدت ۸۰ دقیقه در بن ماری آب جوش قرار داده تا واکنش صورت بگیرد. سپس محلول‌ها از بن ماری خارج شدند و بعد از سرد کردن نمونه‌ها، درون لوله آزمایش ریخته شدند و در دور ۳۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شده و جذب نوری آنها در طول موج ۵۳۲ نانومتر در دستگاه اسپکتروفتومتر خوانده شد. منحنی استاندارد نیز بر اساس رقت‌های تترا اتوکسی پروپان تهیه شده و جذب‌های نوری به دست آمده از نمونه‌ها بر روی منحنی استاندارد تطبیق داده شد.

سنجش غلظت نیتريت بافت کلیه بر اساس واکنش گریس صورت گرفت. از آنجائیکه سنجش مستقیم نیتريت در نمونه‌های بیولوژیکی مشکل می‌باشد، مقدار  $NO_2^-$  و نیتترات  $NO_3^-$  به عنوان شاخصی برای تولید نیتريت محسوب می‌شود. محلول کاری حاوی سولفانیل آمید ۱ درصد، نفتیل اتیلن‌دی‌آمین دی هیدروکلراید ۰/۱ درصد و ارتوفسفوریک اسید ۲/۵ **Error! Bookmark not defined.** است. برای سنجش نیتريت، ۱ میلی‌لیتر از هموزنه بافتی

MDA بافت کلیه یک کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه لیپوپلی‌ساکارید نشان داد ( $p < 0.05$ ).

با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p > 0.05$ ) اما در گروه لیپوپلی‌ساکارید دریافت کننده دی‌آلیل‌سولفید با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، میزان

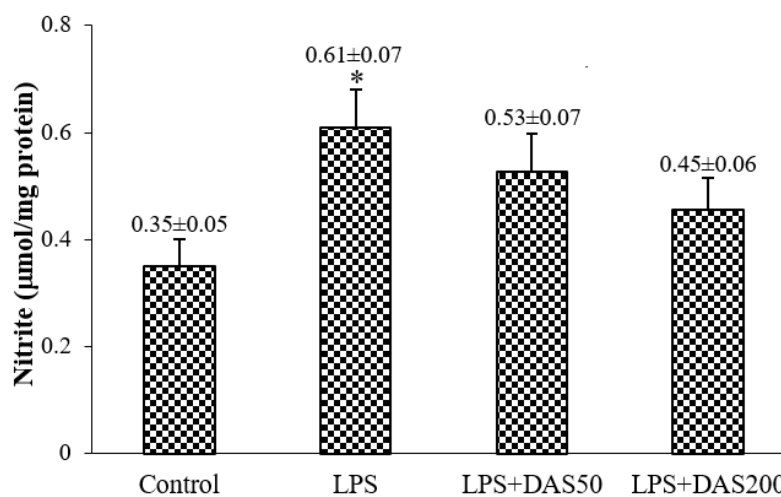


**نمودار (۱):** میزان MDA به عنوان یک شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در گروه‌های کنترل، لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و لیپوپلی‌ساکارید تحت درمان با دی‌آلیل‌سولفید (DAS) در دوزهای ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  SEM بیان شده‌اند. ( $p < 0.05$ \* (در مقایسه با گروه control) # ( $p < 0.05$  (در مقایسه با گروه LPS)

لیپوپلی‌ساکارید بصورت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود ( $p < 0.05$ ). بعلاوه، اگرچه درمان با DAS باعث کاهش نیتريت بافت کلیه شد ولی این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p > 0.05$ ).

#### میزان نیتريت:

نمودار ۲ نتایج مربوط به میزان نیتريت بافت کلیه در موش‌های گروه‌های تحت مطالعه را نشان می‌دهد. این پارامتر در گروه



**نمودار (۲):** میزان نیتريت بافت کلیه در گروه‌های کنترل، لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و لیپوپلی‌ساکارید تحت درمان با دی‌آلیل‌سولفید (DAS) در دوزهای ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  SEM بیان شده‌اند. ( $p < 0.05$ \* (در مقایسه با گروه control)

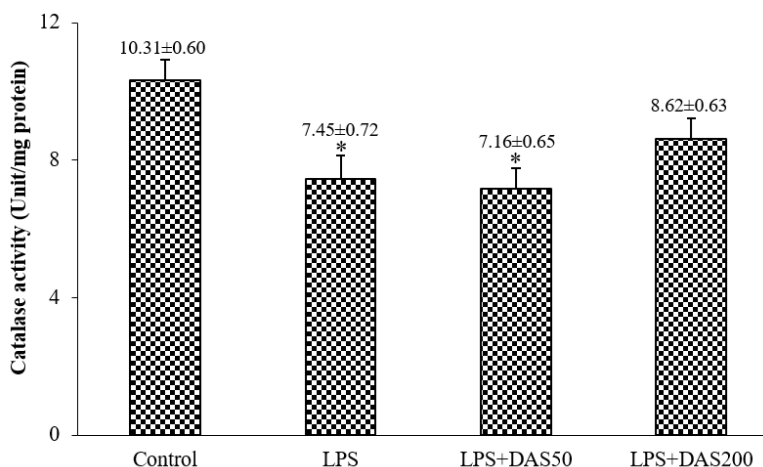
بصورت معنی‌دار و بارز نسبت به گروه کنترل کمتر بود ( $p < 0.05$ ). بعلاوه، این پارامتر در گروه لیپوپلی‌ساکارید دریافت کننده دی‌آلیل‌سولفید در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز نسبت به گروه

#### میزان فعالیت کاتالاز:

نمودار ۳ نتایج مربوط به میزان فعالیت آنزیم کاتالاز بافت کلیه در موش‌ها را نشان می‌دهد. این پارامتر در گروه لیپوپلی‌ساکارید

آنزیم کاتالاز بافت کلیه را نسبت به گروه لیپوپلی‌ساکارید افزایش داد که البته این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p > 0.05$ ).

کنترل به طور معنادار کاهش یافته بود ( $p < 0.05$ ). درمان با دی‌آلیل‌سولفید در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم میزان فعالیت



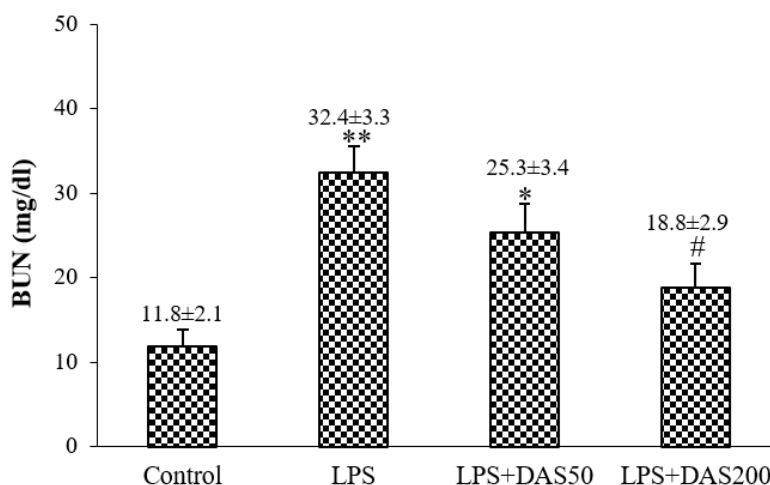
**نمودار (۳):** میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه‌های کنترل، لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و لیپوپلی‌ساکارید تحت درمان با دی‌آلیل‌سولفید (DAS) در دوزهای ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  SEM بیان شده‌اند.

\*  $p < 0.05$  (در مقایسه با گروه control)

( $p < 0.05$ ). در حالی که کاهش این مقدار در گروه دی‌آلیل‌سولفید در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه لیپوپلی‌ساکارید از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p > 0.05$ ). اگرچه این پارامتر در گروه لیپوپلی‌ساکارید دریافت کننده دی‌آلیل‌سولفید در دوزهای ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز نسبت به گروه کنترل همچنان بالاتر بود ولی بیانگر این است که می‌تواند BUN را به سطح طبیعی نزدیک‌تر کند ( $p < 0.05$ ).

#### میزان BUN:

نمودار ۴ نتایج مربوط به میزان BUN سرم در موش را نشان می‌دهد. این پارامتر در گروه لیپوپلی‌ساکارید بصورت معنی‌دار و بارز نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ( $p < 0.01$ ). درمان با دی‌آلیل‌سولفید در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست میزان BUN سرم را نسبت به گروه لیپوپلی‌ساکارید کاهش دهد



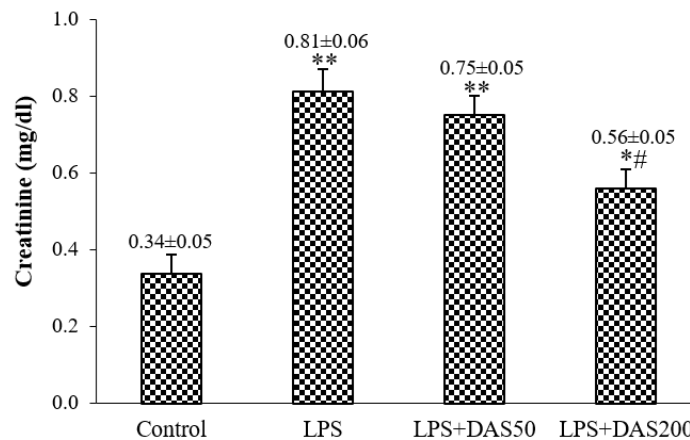
**نمودار ۴:** میزان BUN سرم در گروه‌های کنترل، لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و لیپوپلی‌ساکارید تحت درمان با دی‌آلیل‌سولفید (DAS) در دوزهای ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  SEM بیان شده‌اند.

\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  # (در مقایسه با گروه control)  $p < 0.05$  (در مقایسه با گروه LPS)

کننده دی آلیل سولفید با دوز ۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بیشتر بود (به ترتیب  $p < 0/01$  و  $p < 0/05$ ) ولی در گروه لیپوپلی ساکارید دریافت کننده دی آلیل سولفید با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، میزان کراتینین سرم یک کاهش معنی دار در مقایسه با گروه لیپوپلی ساکارید نشان داد ( $p < 0/05$ ).

### میزان کراتینین:

نمودار ۵ نتایج مربوط به میزان کراتینین سرم در موش‌های گروه‌های تحت بررسی را نشان می‌دهد. این پارامتر در گروه لیپوپلی ساکارید بصورت معنی دار و بارز نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ( $p < 0/01$ ). اگرچه این پارامتر در گروه لیپوپلی ساکارید دریافت



**نمودار (۵):** میزان کراتینین سرم در گروه‌های کنترل، لیپوپلی ساکارید (LPS) و لیپوپلی ساکارید تحت درمان با دی آلیل سولفید (DAS) در دوزهای ۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  SEM بیان شده‌اند.

\*  $p < 0/05$  \*\*  $p < 0/01$  # (در مقایسه با گروه کنترل)  $p < 0/05$  (در مقایسه با گروه LPS)

خون گردید. به علاوه باعث اتساع گلومرول‌ها و بی‌نظمی در آرایش هیستوپاتولوژیک کلیوی شد. از طرفی درمان با DAS ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم خوراکی به مدت ۴ روز به صورت وابسته به دوز موجب کاهش MDA، BUN، Cr و بهبود تغییرات هیستوپاتولوژیک گردید و نتیجه گیری شد DAS می‌تواند از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی، سرکوب پروسه التهابی NF-kB و همچنین مهار آپوپتوز از طریق مسیر سیگنالینگ p53 / puma موجب کاهش سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی شود (با ۱۸). مشابه نتایج مطالعه ایشان، LPS همانند سیس پلاتین موجب افزایش اوره و کراتینین خون در موش‌های صحرایی شد و DAS به طور معنی داری باعث کاهش اوره و کراتینین گردید که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. همچنین نتایج مطالعه Kalayarasan و همکاران (۲۰۰۹) که تأثیر DAS بر سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین را مورد مطالعه قرار دادند حاکی از آن بود که درمان با DAS به طور معنی داری مارکرهای آنتی‌اکسیدانی از جمله کاتالاز را افزایش می‌دهد و موجب کاهش اوره و کراتینین خون می‌شود. و نتیجه گیری شد که DAS موجب تقویت سیستم دفاع

### بحث و نتیجه‌گیری

همانطور که قبلاً بیان شد، DAS یکی از ترکیبات روغن سیر که به راحتی در دسترس است و با توجه به افزایش میزان بروز آسیب حاد کلیوی در چند دهه اخیر و عدم درمان قطعی، یافتن شیوه‌های نوین پیشگیری و درمانی می‌تواند کمک شایانی به این بیماران کند. داده‌های ما نشان داد که DAS در دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم اثر محافظتی بر آسیب اکسیداتیو ناشی از LPS بر بافت کلیه دارد و علاوه بر تعدیل شاخص‌های استرس اکسیداتیو توانست در راستای بهبود عملکرد کلیه، میزان اوره و کراتینین را بهبود بخشد. مطالعات پیشین ثابت کرده‌اند که لیپوپلی ساکارید در ایجاد مدل تجربی التهاب و استرس اکسیداتیو موفقیت آمیز بوده است و تزریق LPS در موش‌ها موجب افزایش مارکرهای اکسیداتیو و مارکرهای عمکردی کلیه شده است (۲۶، ۲۷). همچنین مطالعات متعددی اثر محافظتی آنتی‌اکسیدانی DAS بر روی بافت کلیه را مطرح کرده‌اند. در این رابطه Elkhoeily (۲۰۱۸) اثر DAS بر سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی بررسی کرد. سیس پلاتین با ایجاد AKI به طور معنی داری منجر به افزایش MDA، اوره و کراتینین

ایران اثرات دی‌آلیل‌سولفید به طور مجزا بررسی نشده است اما نتایج حاکی از اثرات سودمند گیاه سیر بر بهبود سیستم آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. در این راستا باغشنی و همکاران نشان دادند سیر بطور موثری باعث کاهش مقادیر MDA در بافت‌های کبد و مغز و کلیه می‌گردد (۳۴). در مطالعه دیگری (۲۰۲۱) درمان با DAS با دوز ۲۰۰ mg/kg و ۳۰ روز به صورت خوراکی در رت توانست با تعدیل CAT، NO، MDA و کاهش Cr و BUN باعث اثرات محافظتی بر سمیت ناشی از مالاتیون در رت‌ها شود که این نتایج مشابه یافته‌های ما بود (۳۵). همچنین مطالعه دیگری نشان داد که DAS 200mg/kg برای ۲۸ روز به صورت خوراکی با دفاع آنتی‌اکسیدانی و مهار تولید رادیکال‌های آزاد از آسیب ناشی از فنیل پیرازول (FNP) در بافت کلیه و مغز و کبد مؤثر بوده است. مشابه مطالعه ما نیز در این بررسی DAS توانست میزان MDA و NO را کاهش و میزان CAT را در کلیه رت افزایش دهد. همچنین تأثیری مثبت روی مارکرهای عملکردی کلیه BUN و Cr داشت. البته در این مطالعه علت افزایش BUN و Cr افزایش محصولات کاتابولیک پورین و پریمیدین‌ها ناشی از DNA بیان شد. باین وجود اثرات محافظتی آنتی‌اکسیدانی DAS در بافت‌های کبد، کلیه و مغز دیده شد (۳۵). در مطالعه دیگری (۲۰۱۹) که به بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی DAS بر روی لکوپنی ناشی از بنزن در رت‌ها پرداخت، بیان شد که طی درمان ۴ هفته‌ای رت‌ها با دوز ۴۰ و ۸۰ و ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از DAS کاهش میزان MDA و افزایش SOD و GSH ناشی از بنزن دیده شده است (۳۶). در تأیید خواص آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌کارسینوژنی DAS مطالعه‌ای (۲۰۲۱) نشان داد که درمان با DAS می‌تواند با مهار رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب DNA، ریسک سرطان سینه را کم کند (۱۲). در سال ۲۰۱۹ اثر محافظتی DAS بر روی سمیت ناشی از لیپوپولی‌ساکارید و دی‌گالاکتوز آمین بررسی شد و مشاهده گردید DAS با مهار سلول‌های کوپفر کبد و پروسه التهابی و سلول‌های پیش‌التهابی باعث کاهش سطح NO و سایر بیومارکرهای اکسیدانی و اثر محافظتی بر آسیب کبدی ناشی از LPS و دی‌گالاکتوز آمین می‌گردد (۳۷). طبق یافته‌های مطالعه‌ای (۲۰۱۹) درمان با DAS می‌تواند شرایط استرس اکسیداتیو و دفاع آنتی‌اکسیدانی ناشی از سمیت سرب در بافت بیضه رت را بهبود دهد. در این مطالعه نیز مشابه یافته‌های ما DAS با کاهش NO و MDA و از طرفی خواص آنتی‌آپوپتوتیک از طریق مهار کاسپاز ۳ موجب اثر محافظتی روی بافت بیضه و عملکرد جنسی رت‌ها گردیده است (۲۲). اثرات محافظتی DAS در درمان مشترک با سایر مواد گیاهی نشان داده شده است. به طوریکه در سال ۲۰۲۱ مطالعه‌ای نشان داد ترکیب ۱درصد از DAS با روغن زیتون فرابکر موجب حفظ ترکیبات

آنتی‌اکسیدانی، کاهش فعالیت ایمونولوژیک iNOS، فاکتور رونویسی هسته NF- $\kappa$ B و فاکتور نکروز توموری آلفا می‌گردد و همچنین موجب سرکوب سایتوکاین‌های التهابی در مسیر فعال شدن Nrf2 می‌شود (۲۸). نتایج مطالعه‌ی دیگری (۲۰۱۴) که به بررسی تأثیر دی‌آلیل‌سولفید مشتق از سیر در سمیت کلیوی و استرس اکسیداتیو ناشی از Fe-NTA در موش صحرائی صورت گرفت، نشان داد که درمان با DAS با اثرات آنتی‌اکسیدانی موجب کاهش اثرات آسیب کلیوی ناشی از Fe-NTA شده است (۲۹). نتایج حاصل از تحقیق ما با این مطالعات نیز هم‌راستا است اما گروه‌بندی نسبت به مطالعات ذکر شده متفاوت است، به این علت که در قوانین جدید کمیته‌های اخلاق، اصرار بر این است که تعداد گروه‌های کاری به حداقل رسانده شود، به همین خاطر گروه کنترل تیمار شده با دی‌آلیل‌سولفید را در این مطالعه پیش‌بینی نکردیم و این موضوع محدودیت مطالعه حاضر تلقی می‌گردد. نصری و رفیع‌یان طی دو مطالعه بر روی بافت کلیه گزارش کردند که عصاره سیر با داشتن ترکیبات موثری همچون دی‌آلیل‌سولفید و تری‌سولفید احتمالاً با دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی قوی موجب حفاظت از بافت کلیه و بهبود عملکرد آن با کاهش معنی‌دار اوره و کراتینین خون در برابر سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین شده است (۳۰، ۳۱). جوهری و همکاران نیز بیان کردند که انواع واکنش‌های اکسیدی در میزان فیلتراسیون گلومرولی نقش منفی دارد لذا تأثیرات محافظتی سیر روی کلیه مربوط به خواص آنتی‌اکسیدانی آن است و سیر به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی موجب بهبود کلیرانس کلیوی می‌شود (۳۲). اگرچه مدل‌های تجربی و مارکرهای مورد بررسی در مورد بافت کلیه در این مطالعات متفاوت بود اما همانند یافته‌های ما نشان‌دهنده اثرات حافظتی DAS و افزایش توان آنتی‌اکسیدانی در بافت کلیه بوده است. همچنین برخلاف مطالعات قبلی که بیان شد چندین دوز از خود گیاه یا عصاره آن به عنوان دارو استفاده گردید، اما در این پژوهش به صورت تک دوز ماده مؤثره (دی‌آلیل‌سولفید) تجویز گردید که نتایج مشابهی در رابطه با اثرات حافظتی و آنتی‌اکسیدانی DAS در کلیه دیده شد. اثر محافظتی DAS در سایر بافت‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفته است که با مکانیسم‌های مختلفی موجب بهبود وضعیت التهابی و مارکرهای استرس اکسیداتیو می‌شود. نتایج کلیدی مطالعه Li و همکاران (۲۰۱۸) با هدف بررسی اثرات DAS در آسیب حاد کبدی القا شده توسط LPS و دی‌گالاکتوز آمین حاکی از آن بود که پیش درمان با DAS باعث تعدیل استرس اکسیداتیو مانند کاهش MDA و افزایش CAT و کاهش التهاب و تنظیم آپوپتوز هپاتوسیت‌ها از طریق مسیر PI3k/AKT موجب بهبود استرس اکسیداتیو کبدی ناشی از لیپوپولی‌ساکارید و دی‌گالاکتوز آمین گردید (۳۳). اگرچه در مطالعات انجام شده در

DAS بر نفروپاتی ناشی از LPS را نشان داد. با توجه به مرگ و میرقابل توجه آسیب حاد کلیوی، و از طرفی تاکید مطالعات بر نقش مهم آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود این وضعیت، نیاز به فلاونوئیدی مؤثر احساس می‌شود. یافته‌های ما بیشتر از پیش مزایای مکمل‌های غذایی روزانه با فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی طبیعی قوی را بیان می‌کند. در نهایت، این مطالعه مزایای سلامتی سیر برای جلوگیری از استرس‌اکسیداتیو محیطی را بیان کرد. از طرف دیگر DAS در مقایسه با سایر آنتی‌اکسیدان‌ها، یکی از رایج‌ترین مواد در زندگی روزمره ماست، بنابراین می‌تواند چشم‌انداز کاربردی وسیعی برای آن متصور شد. در مطالعات آتی ضروریست پژوهشگران در خصوص آثار این آنتی‌اکسیدان ارزشمند بر سایر ارگان‌ها مطالعه کنند و با پژوهش‌های بالینی روی داوطلبان انسانی نتایج مفیدتری بدست آورند.

### تشکر و قدردانی

این اثر پژوهشی با شناسه اخلاق IR.SHAHED.REC.1397.033 مصوب کمیته ملی اخلاق وزارت بهداشت ایران و دانشگاه شاهد می‌باشد. کلیه مراحل انجام این مطالعه با پیروی از قوانین مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مصوب وزارت بهداشت ایران و با نظارت کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شاهد انجام گردید.

### References:

1. Waikar SS, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. 10. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 2293-308.
2. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, Yano T, Tatsuta K, Mima T, et al. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. *Seminars in Dialysis* 2018;31.
3. Vervaeke B, D'Haese P, Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2017;10:747-58.
4. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016;37(2):85-98.
5. Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, Lopes JA. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. *J Clin Med* 2018;7(10):307.
6. Tong W, Chen X, Song X, Chen Y, Jia R, Zou Y, et al. Resveratrol inhibits LPS-induced inflammation through suppressing the signaling cascades of TLR4-NF- $\kappa$ B/MAPKs/IRF3. *Exp Ther Med* 2020;19(3):1824-34.
7. Zhang J, Yang S, Chen F, Li H, Chen B. Ginkgetin aglycone ameliorates LPS-induced acute kidney injury by activating SIRT1 via inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Cell Biosci* 2017;7(1):44.
8. Chen J, Wang F, Yin Y, Ma X. The nutritional applications of garlic (*Allium sativum*) as natural feed additives in animals. *Peer J* 2021;9:e11934-e.
9. Shang A, Cao S-Y, Xu X-Y, Gan R-Y, Tang G-Y, Corke H, et al. Bioactive Compounds and



- Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods* 2019;8(7):246.
10. Mondal A, Banerjee S, Bose S, Mazumder S, Haber RA, Farzaei MH, et al. Garlic constituents for cancer prevention and therapy: From phytochemistry to novel formulations. *Pharmacol Res* 2022;175:105837.
  11. Rauf A, Abu-Izneid T, Thiruvengadam M, Imran M, Olatunde A, Shariati MA, et al. Garlic (*Allium sativum* L.): Its Chemistry, Nutritional Composition, Toxicity and Anticancer Properties. *Curr Top Med Chem* 2021;21.
  12. Darling-Reed SF, Nkrumah-Elie Y, Ferguson DT, Flores-Rozas H, Mendonca P, Messeha S, et al. Diallyl Sulfide Attenuation of Carcinogenesis in Mammary Epithelial Cells through the Inhibition of ROS Formation, and DNA Strand Breaks. *Biomolecules* 2021;11(9):1313.
  13. Hassanzadeh H, Alizadeh M, Rezazad Bari M. Formulation of garlic oil-in-water nanoemulsion: antimicrobial and physicochemical aspects. *IET Nanobiotechnol* 2018;12(5):647-52.
  14. Li W-R, Shi Q-S, Liang Q, Huang X-M, Chen Y-B. Antifungal effect and mechanism of garlic oil on *Penicillium funiculosum*. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98(19):8337-46.
  15. Rouf R, Uddin SJ, Sarker DK, Islam MT, Ali ES, Shilpi JA, et al. Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends Food Sci Technol* 2020;104:219-34.
  16. Suman S, Shukla Y. Diallyl Sulfide and Its Role in Chronic Diseases Prevention. In: Gupta SC, Prasad S, Aggarwal BB, editors. *Drug Discovery from Mother Nature* 2016. p. 127-44.
  17. Prasad S, Kalra N, Srivastava S, Shukla Y. Regulation of oxidative stress-mediated apoptosis by diallyl sulfide in DMBA-exposed Swiss mice. *Hum Exp Toxicol* 2008;27(1):55-63.
  18. Elkhoely A, Kamel R. Diallyl sulfide alleviates cisplatin-induced nephrotoxicity in rats via suppressing NF- $\kappa$ B downstream inflammatory proteins and p53/Puma signalling pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45(6):591-601.
  19. Elkhoely A. Diallyl sulfide ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats via suppressing stress-activated MAPK signaling pathways. *J Biochem Mol Toxicol* 2019;33(6):e22307.
  20. Li M, Wang S, Li X, Kou R, Wang Q, Wang X, et al. Diallyl sulfide treatment protects against acetaminophen-/carbon tetrachloride-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress, inflammation and apoptosis in mice. *Toxicol Res* 2018;8(1):67-76.
  21. Li J, Zhang Z, Wang L, Jiang L, Qin Z, Zhao Y, et al. Maresin 1 Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury via Inhibiting NOX4/ROS/NF- $\kappa$ B Pathway. 2021;12.
  22. Hassan E, Kahilo K, Abouzeid T, El-Neweshy M, Hassan M. Protective effect of diallyl sulfide against lead-mediated oxidative damage, apoptosis and down-regulation of CYP19 gene expression in rat testes. *Life Sci* 2019;226:193-201.
  23. Khajevand-Khazaei MR, Azimi S, Sedighnejad L, Salari S, Ghorbanpour A, Baluchnejadmojarad T, et al. S-allyl cysteine protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in the C57BL/6 mouse strain: Involvement of oxidative stress and inflammation. *Int Immunopharmacol* 2019;69:19-26.
  24. Zaki OS, Safar MM, Ain-Shoka AA, Rashed LA. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Combat Lipopolysaccharide-Induced Sepsis in Rats via Amendment of P38-MAPK Signaling Cascade. *Inflammation* 2018;41(2):541-54.
  25. Khajevand-Khazaei MR, Mohseni-Moghaddam P, Hosseini MS, Gholami L, Baluchnejadmojarad T, Roghani MJEJoP. Rutin, a quercetin glycoside,

- alleviates acute endotoxemic kidney injury in C57BL/6 mice via suppression of inflammation and up-regulation of antioxidants and SIRT1. *Eur J Pharmacol* 2018;833:307-13.
26. Nozaki Y, Hino S, Ri J, Sakai K, Nagare Y, Kawanishi M, et al. Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury Is Dependent on an IL-18 Receptor Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2777.
27. Kim J-Y, Hong H-L, Kim GM, Leem J, Kwon HH. Protective Effects of Carnosic Acid on Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury in Mice. *Molecules* 2021;26(24):7589.
28. Kalayarsan S, Prabhu PN, Sriram N, Manikandan R, Arumugam M, Sudhandiran G. Diallyl sulfide enhances antioxidants and inhibits inflammation through the activation of Nrf2 against gentamicin-induced nephrotoxicity in Wistar rats. *Eur J Pharmacol* 2009;606(1-3):162-71.
29. Ansari S, Iqbal M, AlJameil N. Diallyl sulphide, a component of garlic, abrogates ferric nitrilotriacetate-induced oxidative stress and renal damage in rats. *Hum Exp Toxicol* 2014;33(12):1209-16.
30. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Preventive and Curative Activity of Garlic Extract on Gentamicin-Induced Oxidative Stress. *J Isfahan Med Sch* 2014;31(271):2412-22.
31. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Preventive and Curative Effect of Garlic on Nephrotoxic Effect of Gentamicin in Rat. *J Babol Univ Med Sci* 2014;16(2):42-8.
32. Johari H, Zamani Z, Mokhtari M, Hemayatkhah Jahromi V, Jamali H, Yazdani M. The Investigation of Garlic (*Allium Sativum*) Extract on Lead Detoxification of Neonatal Rats Kidney. *J Adv Bio Sci* 2014;4(1):90-8.
33. Li M, Wang S, Li X, Jiang L, Wang X, Kou R, et al. Diallyl sulfide protects against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress, inflammation and apoptosis in mice. *Food Chem Toxicol* 2018;120:500-9.
34. Baghshani H, Ghodsi V. Modulatory effects of garlic powder on cyanide-induced oxidative stress in some tissues of rat. *Empiric Anim Biol J* 2017;6(1):71-9.
35. Abdel-Daim MM, Abushouk AI, Bungău SG, Bin-Jumah M, El-kott AF, Shati AA, et al. Protective effects of thymoquinone and diallyl sulphide against malathion-induced toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020;27(10):10228-35.
36. Yu T, Wang Q, Li XJ, Li M, Liu ZD, Xie KQ. Antioxidant mechanism of diallyl sulfide in inhibiting leucopenia in peripheral blood induced by benzene in rats. *Chin J Ind Hyg Occup Dis* 2019;37(10):737-45.
37. Li M, Wang S, Li X, Wang Q, Liu Z, Yu T, et al. Inhibitory effects of diallyl sulfide on the activation of Kupffer cell in lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury in mice. *J Func Foods* 2019;62:103550.
38. Habibi E, Baâti T, Njim L, M'Rabet Y, Hosni K. Antioxidant and protective effects of extra virgin olive oil incorporated with diallyl sulfide against CCl(4)-induced acute liver injury in mice. *Food Sci Nutr* 2021;9(12):6818-30.
39. Pang S, Dong W, Liu N, Gao S, Li J, Zhang X, et al. Diallyl sulfide protects against dilated cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and apoptosis in mice. *Mol Med Rep* 2021;24(6):852.

## THE EFFECT OF DIALLYL SULFIDE ON LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED ACUTE KIDNEY DYSFUNCTION IN THE MOUSE

Abolfazl Akrami<sup>1</sup>, Tajmah Mombeini<sup>2</sup>, Mehrdad Roghani<sup>3</sup>

Received: 30 June, 2022; Accepted: 17 October, 2022

### Abstract

**Background & Aims:** Diallyl sulfide (DAS) is an organosulfur compound derived from garlic with antioxidative and multiple protective effects. Lipopolysaccharide (LPS) is a component of the outer membrane of Gram-negative bacteria that is commonly used to create an animal models of Acute Kidney Dysfunction (AKI). LPS can cause renal injury by induction of oxidative stress reactions. According to the role of oxidative stress in the incidence of AKI caused by sepsis, the purpose of this study was to determine the effect of DAS on acute kidney dysfunction due to LPS.

**Materials & Methods:** In this experimental study, 32 male C57BL / 6 mice were divided randomly into 4 groups of control, LPS, and two LPS under treatment with DAS (50, and 200 mg/kg) groups. In two DAS treatment groups, oral administration of diallyl sulfide was performed at a single dose and one hour before injection of LPS. AKI was induced by a single dose intraperitoneal injection of 10 mg/kg of LPS. Twenty-four hours after LPS injection, blood samples were collected via heart for BUN and creatinine analysis. Also, homogenization of kidney tissue was prepared to measure oxidative stress markers including malondialdehyde (MDA), nitrite, and catalase.

**Results:** As compared with LPS group, DAS administered at 200 mg/kg significantly reduced MDA, but reduce in nitrite and increase in catalase activity were not significant. Also, in order to improve kidney function, it significantly reduced serum BUN and creatinine levels as compared with LPS group.

**Conclusion:** DAS can improve renal dysfunction following LPS, and its beneficial effect is through reducing oxidative stress and possible enhancement of antioxidant defence system.

**Keywords:** Diallyl Sulfide, Lipopolysaccharide, Acute Kidney Dysfunction, Oxidative Stress

**Address:** Corresponding Author: Dr. Mehrdad Roghani, Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

**Tel:** +982188964792

**E-mail:** mehjour@yahoo.com, mroghani@shahed.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2022: 33(3): 170 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

<sup>1</sup> Medical Doctor, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Pharmacology, Shahed University, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Professor, Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran (Corresponding Author)