مقاله پژوهشی

ارزیابی اثرات حفاظتی عصاره هیدروالکلی دانه عدس‌الملک (*Securigera Securidaca* L.) بر تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی و شاخص‌های کلیوی سرم در موش‌های صحرایی نر تیمار شده با تامسولوسین

صدیقه خضری مطلق، مختار مختاری*، مهرداد شریعتی

گروه زیست‌شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

*مسئول مکاتبات: m.mokhtari246@yahoo.com

DOI: 10.22034/ascij.2022.1963966.1405

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۲۴

چکیده

دانه عدس‌الملک سرشار از پلی‌فنل‌ها و فلاونوئیدها که اثرات بیولوژیک فراوانی دارند. هدف از انجام این مطالعه بررسی تاثیرات حفاظتی عصاره هیدروالکلی دانه گیاه عدس الملک بر تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی سرم شامل گلوکز، پروفایل لیپیدی (کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و HDL)، شاخص‌های عملکردی کلیوی (کراتینین و BUN) و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز) در موش های صحرایی نر تیمار شده با تامسولوسین بود. ۷۲ موش صحرایی نر بالغ به ۹ گروه هشت‌تایی گروه‌بندی شدند. گروه کنترل تیمار دارویی دریافت نکرد اما گروه شم ۱ میلی‌لیتر حلال عصاره، گروه کنترل مثبت ۰/٤ میلی‌گرم/کیلوگرم تامسولوسین، گروه‌های کنترل منفی ۱، ۲ و ۳ به ترتیب ۲۰۰، ٤۰۰ و ۸۰۰ میلی-گرم/کیلوگرم عصاره و گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ ابتدا ۰/٤ میلی‌گرم/کیلوگرم تامسولوسین و سپس به ترتیب ۲۰۰، ٤۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره به مدت ۲۸ روز دریافت نمودند. در انتها، نمونه‌های خونی جهت اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی سرم جمع‌آوری شد. تامسولوسین باعث افزایش سطح گلوکز، کراتینین و BUN و کاهش سطح فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در گروه کنترل مثبت شد (p <۰/۰۵) اما، تغییرات معناداری در سطح پروفایل لیپیدی ایجاد نکرد (p >۰/۰۵). با این حال، تیمار با دوزهای ٤۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره در گروه‌های تجربی ۲ و ۳، موجب بهبود سطح گلوکز، کراتینین، BUN و فعالیت آنزیم های آنتی‌اکسیدانی در مقایسه با گروه کنترل مثبت گردید (p <۰/۰۵). عصاره هیدروالکلی دانه گیاه عدس‌الملک می‌تواند تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی و شاخص‌های عملکردی کلیوی را در سرم موش های صحرایی نر تیمار شده با تامسولوسین بهبود دهد.

کلمات کلیدی: تامسولوسین، عدس الملک، کلیه، لیپید، موش صحرایی.

مقدمه

هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) یک وضعیت بافتی است که اغلب با بزرگ شدن پروستات و انسداد خروجی مثانه همراه است. هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات را می‌توان با جراحی (مانند برداشتن پروستات از طریق مجرای ادرار) یا درمان دارویی (مانند مهارکننده‌های ۵-آلفا ردوکتاز) با هدف کاهش

اندازه پروستات درمان کرد. درحالی‌که آنتاگونیست‌های آلفا ۱-آدرنوسپتور اندازه پروستات را تغییر نمی‌دهند با این حال موثرترین رویکرد پزشکی برای کاهش علائم هیپرپلازی خوش خیم پروستات هستند و از این رو به یک گزینه اولیه برای درمان علامتی هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات تبدیل شده‌اند (۲۰). مسدودکننده‌های آلفا یا آنتاگونیست‌های آلفا ۱- آدرنوسپتور به طور گسترده در درمان هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات مورد استفاده قرار می‌گیرند و شامل کوینازولین‌های آلفوزوزین، دوکسازوسین، ترازوسین و بنزن سولفونامید تامسولوسین هستند (۱۱). این داروها اثرات خود را با اتصال به آلفا ۱- آدرنوسپتور و شل کردن عضلات صاف اعمال می‌کنند که موجب کاهش علائم و اختلالات سیستم ادراری می‌شوند (۲۹). در این میان، تامسولوسین یک آنتاگونیست α_{1A}-adrenoceptor است که به طور ویژه برای درمان هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات طراحی شده است، زیرا برای گیرنده‌های α_{1A} آدرنرژیک دستگاه ادراری بسیار انتخابی عمل می‌کند (۳۱). مسدود کننده‌های آلفا مانند تامسولوسین فاقد اثرات ضدالتهابی مستقیم می‌باشند و اثرات جانبی احتمالی بر عملکرد بافت‌های مختلف بدن دارند (۳۹). گزارش شده است که تجویز تامسولوسین در موش‌های صحرایی نر با افزایش استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد باعث آسیب بافت‌های کبدی، کلیوی و بیضه می‌شود. همچنین تجویز تامسولوسین با اختلال در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بدن مانند کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز مرتبط است (۳، ۳٤). در تضاد با این نتایج، گزارش شده است که تامسولوسین می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش داده و باعث بهبود فاکتورهای التهابی شود بدین صورت که تامسولوسین از طریق کاهش تولید ROS و جلوگیری از فعال شدن p38، استرس اکسیداتیو را بهبود می‌بخشد (٤۱).

بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی در بدن انسان ممکن است باعث افزایش استرس اکسیداتیو شود که با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن به عنوان محصولات جانبی همراه است. تولید بیش از حد چنین رادیکال‌های آزادی می‌تواند باعث آسیب اکسیداتیو به بیومولکول‌ها شود که در نهایت منجر به ابتلا به بسیاری از بیماری‌های مزمن، التهابی و سایر بیماری‌های دژنراتیو می‌شود (۸). فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی داروهای گیاهی به عنوان مواد اولیه پیشگیری کننده در برابر بیماری‌های مختلف مانند سرطان، التهاب و بیماری‌های قلبی عروقی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. خواص آنتی اکسیدانی داروهای گیاهی عمدتا به دلیل ترکیبات فنلی آنها مانند فلاونوئیدها و اسیدهای فنولیک است (۱۳). فلاونوئیدها و سایر ترکیبات فنلی معمولاً به عنوان متابولیت‌های ثانویه گیاهی شناخته می شوند که دارای یک حلقه معطر حاوی حداقل یک گروه هیدروکسیل هستند. بیش از ۸۰۰۰ ترکیب فنلی به عنوان مواد طبیعی موجود در گیاهان گزارش شده است (٤۳). گیاهان دارویی از جمله عدس الملک گیاه بومی ایران است و دانه آن به طور سنتی در جنوب ایران به عنوان دارویی برای کنترل دیابت استفاده می شود. در سال‌های اخیر، این استفاده سنتی در سراسر کشور شناخته شده است و دانه آن در حال حاضر به طور گسترده در بازارهای محلی موجود است. استفاده از عدس‌الملک به نظر محدود به ایران نیست زیرا مصرف آن به عنوان یک عامل ضد دیابت از هند و مصر نیز گزارش شده است (٤۲). تجزیه فتوشیمیایی دانه‌های گیاه عدس الملک نشان می‌دهد که این گیاه حاوی آلکالوئیدها، فلاونوئیدها، فنل‌ها، ساپونین‌ها و

تانن می‌باشد بنابراین این مساله نشان می‌دهد که عدس‌الملک اثرات فارماکولوژیک زیادی را می تواند ایجاد کند. همچنین، مشخص شده است که ماده ی مؤثره گیاه در دانه های آن وجود دارد (۱۳).

فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد هیپرگلیسمی دانه گیاه عدس الملک توسط چندین مطالعه درون بدنی (*in vivo*) تایید شده است (۲، ۲٤، ٤۳). تجویز داخل صفاقی و خوراکی انفوزیون‌های آبی و عصاره‌های اتانولی دانه‌های عدس‌الملک به طور قابل توجهی باعث کاهش سطح گلوکز خون در حیوانات دیابتی می گردد در حالی که عصاره‌ها فاقد اثر هیپوگلیسمی در حیوانات عادی بود (٤٤). تجویز عصاره کلروفرمی در موش‌های سالم، قند خون ناشتا را کاهش داده و تحمل گلوکز را همراه با افزایش مصرف غذا، وزن بدن و محتوای گلیکوژن در کبد به صورت وابسته به دوز بهبود بخشید (۳۸).

عصاره دانه‌های عدس‌الملک دارای ویژگی‌های آنتی اکسیدانی نیز می‌باشند. نشان داده شده است که عصاره آبی دانه عدس‌الملک فعالیت کاتالاز گلبول قرمز را به عنوان یک مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدانی در حیوانات دیابتی افزایش می‌دهد (۲). علاوه بر این، دانه‌های عدس الملک دارای فعالیت‌های دارویی دیگری مانند هیپولیپیدمی، کرونوتروپیک، محافظ گوارش، ضد درد، ضد صرع و ویژگی‌های سیتوتوکسیک هستند (٤۳). بررسی سمیت عصارهای آبی و اتانولی دانه‌های عدس الملک در موش‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که عصاره‌ها سمیت خاصی را ایجاد نمی‌کنند و فاقد عوارض جانبی هستند (۱۷). مدیریت عوارض جانبی داروهای شیمیایی با استفاده از خواص دارویی برخی از گیاهان مبحثی چالش برانگیز است و مطالعات در این زمینه روبه رشد است. با توجه به اینکه بیشتر مطالعات انجام شده بر روی دانه‌های گیاه عدس‌الملک متمرکز بر ویژگی‌های هیپوگلیسمی و هیپولیپیدمی می‌باشد و کمتر به ویژگی-های آنتی‌اکسیدانی پرداخته شده است و علاوه بر این، چون مطالعات کمی بر تاثیرات تامسولوسین بر شاخص‌های کلیوی و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی انجام شده است بنابراین این مطالعه با هدف بررسی اثرات عصاره دانه هیدرواکلی عدس‌الملک و تامسولوسین را به صورت جداگانه و در ترکیب با هم بر تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی سرم شامل گلوکز، کلسترول، تری گلیسرید، LDL و HDL، کراتینین، نیتروژن اوره خون (BUN) و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در موش‌های صحرایی نر طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه‌ی تجربی، ۷۲ موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۰ ± ۲۲۰ گرم از خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه و نگهداری گردیدند. به منظور جلوگیری از استرس و سازگار نمودن حیوانات با شرایط جدید، قبل از شروع مطالعه حیوانات به مدت دو هفته در کنار یکدیگر نگهداری شدند. همه حیوانات در قفس هایی از جنس پلی کربنات با شرایط چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی، رطوبت نسبی ۵۰ تا ٦۰ درصد، دمای ۱±۲۲ درجه سانتی‌گراد و تهویه مناسب نگهداری شدند. حیوانات در طول انجام مطالعه به آب و غذای کافی دسترسی آزاد داشتند. پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون براساس اصول اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی به تصویب رسید (IR.IAU.KAU.REC. 1400.195).

پروتکل مطالعه: هفتاد و دو موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم و محدوده سنی

۲.۵ تا ۳ ماه در ۹ گروه ۸تایی بصورت کاملا تصادفی گروه بندی شدند. حیوانات گروه کنترل هیچگونه تیمار دارویی دریافت نکردند. حیوانات گروه شم فقط ۱ میلی لیتر آب مقطر بعنوان حلال دارو به صورت دهانی دریافت نمودند. حیوانات گروه کنترل مثبت هر روز ساعت ۹ صبح ۰/٤ میلی‌گرم بر کیلوگرم تامسولوسین به صورت گاواژ دریافت نمودند. حیوانات گروه های کنترل منفی ۱، ۲ و ۳ هر روز ساعت ۱۷ بعد از ظهر به ترتیب ۲۰۰، ٤۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی عدس‌الملک به صورت دهانی دریافت نمودند. حیوانات گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ هر روز ساعت ۹ صبح ۰/٤ میلی‌گرم بر کیلوگرم تامسولوسین و ساعت ۱۷ بعد از ظهر به ترتیب ۲۰۰، ٤۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی عدس‌الملک به صورت دهانی دریافت نمودند. دوره مطالعه در تمامی گروه‌ها ۲۸ روز بود و انتخاب دوزهای تامسولوسین و عصاره هیدروالکلی دانه عدس‌الملک براساس مطالعات پیشین تعیین و تجویز گردید (٤، ۲۸). در انتهای مطالعه، حیوانات با استفاده از اتر بیهوش شدند و سپس با استفاده از سرنگ ۵ سی‌سی و باز نمودن قفسه سینه، بصورت مستقیم از بطن چپ تمام حیوانات خونگیری انجام شد. جهت انجام و تکمیل فرآیند آگلوتیناسیون، نمونه‌های خونی به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در انکوباتور نگهداری شدند. سپس نمونه‌ها در دستگاه سانتریفیوژ (MSE, England) به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰rpm قرار داده شدند تا سرم‌ها جدا گردند. سرم‌های جدا شده در میکروتیوپ ریخته شد و تا زمان سنجش پارامترهای خونی در درمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. برای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز، نمونه‌های خونی در تیوب‌های بدون انعقاد ریخته شدند و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند و سپس به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰×g سانتریفیوژ گردیدند. سرم زرد رنگ بدون آسپیره شدن لایه سفید بافی (لکوسیت) برداشته شد و تا زمان سنجش سطح کاتالاز در دمای ۸۰- نگهداری شدند. سطوح سرمی گلوکز (پارس آزمون، ایران)، کلسترول، تری گلیسرید، LDL، HDL، کراتینین و BUN با استفاده از کیت شرکت سازنده (پارس آزمون، ایران) و همچنین سطح فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز با استفاده از کیت شرکت سازنده (کیازیست پیشرو، ایران) و براساس دستورالعمل آن اندازه‌گیری شدند.

روش آماده‌سازی عصاره هیدروالکلی عدس الملک: دانه گیاه عدس‌الملک خریداری گردید و سپس، جنس و گونه گیاه (*Securigera securidaca* L.) توسط گروه گیاه‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون مورد شناسایی و تایید قرار گرفت. دانه-ها با آب استریل شستشو شدند و سپس با آسیاب برقی پودر و الک گردیدند. پودر حاصل با حلال اتانول ۷۰ درصد (Merck, Germany) به نسبت ۱:۱۰ وزن حجمی مخلوط شد. نمونه مورد نظر به صورت نیمه مداوم به مدت ۳۰ دقیقه در فرکانس ۵۰ هرتز و دمای ۳۰ درجه سانتیگراد در دستگاه اولتراسوند قرار گرفت. سپس در هات پلیت با دور ۳۰۰rpm به مدت ۲٤ ساعت دردمای محیط قرار گرفته و پس از آن توسط کاغذ صافی صاف گردید. سپس به منظور حذف حلال و استخراج عصاره‌ها به وسیله تبخیرکننده چرخان در دمای ٤۰ درجه سانتیگراد به مدت ٤۰ دقیقه تغلیظ و پس از خشک شدن در زیر هود تا زمان استفاده در ظرف سربسته و غیر قابل نفوذ به هوا در دمای ٤ درجه سانتیگراد نگهداری شد.

داروی تامسولوسین: داروی تامسولوسین (Arya Pharmaceutical Co, Iran) بصورت قرص تهیه

گردید و از آب مقطر بعنوان حلال آن استفاده گردید. دوز دارو براساس مطالعات قبلی ۰/٤ میلی‌گرم بر کیلوگرم انتخاب شد (۲۸). LD50 برای داروی تامسولوسین در موش صحرایی ٦۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم گزارش شده است (۳٦).

تعیین سطوح سرمی گلوکز، کلسترول، تری گلیسرید، LDL، HDL، کراتینین و BUN: سطح سرمی گلوکز براساس روش گلوکز اکسیداز(۱٤)، سطوح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL و LDL با استفاده از روش آنزیماتیک، سطح سرمی کراتینین با استفاده از روش JAFFE و سطح سرمی BUN به روش DCA با توجه به کیت و دستورالعمل شرکت سازنده اندازه گیری شدند.

تعیین سطح فعالیت کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز: سطوح فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز با استفاده از دستگاه Plate Reader و مطابق با دستورالعمل کیت شرکت سازنده (Kiazist Pishro Barman, Iran) اندازه‌گیری شد. برای سنجش فعالیت آنزیم‌ها، نمونه های خونی در تیوب‌های بدون انعقاد ریخته شدند و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند و سپس به مدت ۱۰ دقیقه با دور 1000×g سانتریفیوژ گردیدند. سرم زرد رنگ بدون آسپیره شدن لایه سفید بافی (لکوسیت) برداشته شد و تا زمان سنجش سطح کاتالاز در دمای ۸۰- نگهداری شدند. در این آزمایش، کاتالاز در حضور متانول فعالیت پراکسیدازی دارد و سپس در حضور مهار کننده خود متوقف شده و فرمالدهید تولیدی از آن با Purpald واکنش داده و رنگ بنفش تولید می‌کند که در طول موج ٥٤۰ نانومتر جذب دارد. برای اندازه‌گیری سوپراکساید دیسموتاز، نمونه‌های سرم به صورت ۱:۱۰ با Dilution Buffer 1x رقیق شدند و در طول موج ٥۷۰ نانومتر، جذب نوری نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. برای گلوتاتیون پراکسیداز نیز در طول موج ۳٤۰ نانومتر، جذب نوری نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری: با استفاده از نرم‌افزاری آماری SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) تجزیه و تحلیل شدند. از روش ANOVA و آزمون LSD برای مقایسه میانگین داده‌ها استفاده شد و مقادیر حاصل بصورت Mean ± SEM در جداول بیان گردید و سطح معناداری p <۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

سطوح سرمی گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL، HDL، کراتینین و BUN: جدول ۱ مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح سرمی گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL، HDL، کراتینین و BUN را در گروه‌های کنترل، شم، کنترل مثبت، کنترل منفی و تجربی نشان می‌دهد. سطح گلوکز در گروه کنترل مثبت در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم افزایش معنادار نشان داد (p <۰/۰۵). سطح گلوکز در گروه‌های کنترل منفی ۱، ۲ و ۳ در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش معنادار نشان داد (p <۰/۰۵) اما فقط گروه‌های کنترل منفی ۲ و ۳ کاهش معنادار در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم داشتند (p <۰/۰۵). سطح گلوکز در گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش معنادار نشان داد (p <۰/۰۵) در حالیکه تفاوت معناداری در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم نداشت (p >۰/۰۵). سطح کلسترول در گروه‌های کنترل مثبت، کنترل منفی ۱، کنترل منفی ۲، تجربی ۱ و تجربی ۲ تفاوت معناداری در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم نداشت (p ۰/۰۵ <). سطح کلسترول در گروه های کنترل منفی ۲، کنترل منفی ۳ و تجربی ۱ در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش معنادار نشان داد (p <۰/۰۵) در حالیکه فقط در گروه‌های کنترل منفی ۳ و تجربی ۱ کاهش

معنادار در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم داشتند (p<۰/۰۵). سطح تری گلیسرید در گروه‌های کنترل مثبت، کنترل منفی ۱ و تجربی ۳ تفاوت معناداری در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم نداشت (p>۰/۰۵). سطح تری‌گلیسرید در گروه‌های کنترل منفی ۲، کنترل منفی ۳، تجربی ۱ و تجربی ۲ کاهش معنادار در مقایسه با گروه‌های کنترل، شم و کنترل مثبت داشت (p <۰/۰۵). تفاوت معناداری در سطوح LDL و HDL بین گروه‌های کنترل، شم، کنترل مثبت، کنترل منفی و تجربی یافت نشد (p >۰/۰۵).

سطح کراتینین در گروه‌های کنترل مثبت، کنترل منفی ۳ و تجربی ۱ در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم افزایش معنادار نشان داد (p <۰/۰۵). سطح کراتینین در گروه‌های کنترل منفی ۱، کنترل منفی ۲، کنترل منفی ۳، تجربی ۲ و تجربی ۳ در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش معنادار نشان داد (p <۰/۰۵). سطح BUN در گروه کنترل مثبت در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم افزایش معنادار نشان داد (p <۰/۰۵). سطح BUN در گروه‌های کنترل منفی و تجربی در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش معنادار نشان داد (p <۰/۰۵) در حالیکه تفاوت معناداری با گروه‌های کنترل و شم نداشت (p >۰/۰۵).

فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز: جدول ۲ مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح سرمی فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز را در گروه‌ها نشان می‌دهد. سطوح آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در گروه کنترل مثبت در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم کاهش معنادار نشان دادند (p <۰/۰۵). سطوح آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در گروه‌های کنترل منفی و تجربی در مقایسه با گروه کنترل مثبت افزایش معنادار نشان دادند (p <۰/۰۵). سطح آنزیم سوپراکساید دیسموتاز در گروه تجربی ۱ در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم کاهش معنادار داشت (p >۰/۰۵).

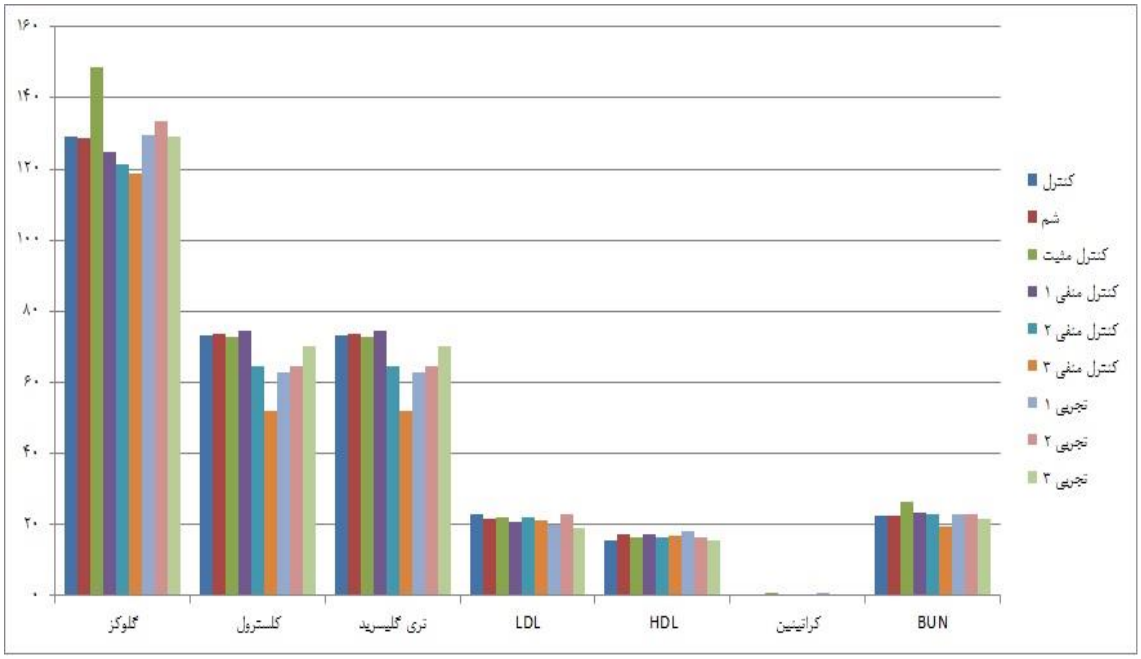
جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح سرمی پارامترها در گروه‌های مختلف

گروه‌ها	گلوکز	کلسترول	تری گلیسرید	LDL	HDL	کراتینین	BUN
کنترل	۱۲۹/۲۵±۱/۴۹	۶۳±۲/۵۴	۷۳±۲/۱۲	۲۲/۷۵±۱/۲۵	۱۵/۵۰±۰/۹۵	۰/۵۰±۰/۰۳	۲۲/۵۰±۱/۱۹
شم	۱۲۸/۷۵±۲/۳۲	۶۲/۲۵±۲/۳۵	۷۳/۷۵±۳/۴۴	۲۱/۷۵±۱/۷۹	۱۷/۲۵±۰/۷۵	۰/۴۹±۰/۰۵	۲۲/۵۰±۲/۰۲
کنترل مثبت	*۱۴۸/۷۵±۲/۰۹	۶۶/۷۵±۳/۷۵	۷۲/۷۵±۳/۰۹	۲۲/۲۵±۱/۴۳	۱۶/۵۰±۰/۸۶	*۰/۶۸±۰/۰۲	*۲۶/۵۰±۱/۷۳
کنترل منفی۱	†۱۲۴/۷۵±۲/۸۶	۶۵±۳/۱۶	۷۴/۵۰±۲/۷۵	۲۰/۷۵±۱/۲۵	۱۷/۲۵±۱/۳۷	۰/۴۹±۰/۰۱†	۲۳/۵۰±۱/۰۴†
کنترل منفی۲	†*۱۲۱/۵۰±۱/۱۹	۵۸/۷۵±۱/۹۳†	۶۴/۷۵±۲/۲۱*†	۲۲±۱/۴۷	۱۶/۵۰±۰/۸۶	۰/۴۶±۰/۰۲†	۲۳±۱/۰۸†
کنترل منفی۳	†*۱۱۸/۷۵±۱/۱۰	†*۵۴/۷۵±۲/۸۰	†*۵۲±۲/۳۴	۲۱/۲۵±۱/۸۱	۱۷±۱/۰۸	†*۰/۴۲±۰/۰۱	۱۹/۵۰±۰/۶۴†
تجربی ۱	†۱۲۹/۵۰±۰/۶۴	†*۵۴±۱/۲۲	†*۶۲/۷۵±۱/۴۹	۲۰±۱/۶۸	۱۸/۲۵±۱/۴۹	*۰/۶۲±۰/۰۲	۲۲/۷۵±۱/۲۵†
تجربی ۲	†۱۳۳/۵۰±۱/۴۴	۶۲/۲۵±۱/۷۹	†*۶۴/۵۰±۲/۵۰	۲۲/۷۵±۲/۰۵	۱۶/۵۰±۱/۸۴	۰/۵۲±۰/۰۲†	۲۳±۱/۰۸†
تجربی ۳	†۱۲۹±۱/۴۷	۶۲/۲۵±۲/۳۹	۷۰/۲۵±۱/۳۱	۱۹/۲۵±۰/۸۵	۱۵/۵۰±۰/۶۴	۰/۵۰±۰/۰۱†	۲۱/۵۰±۰/۶۴†

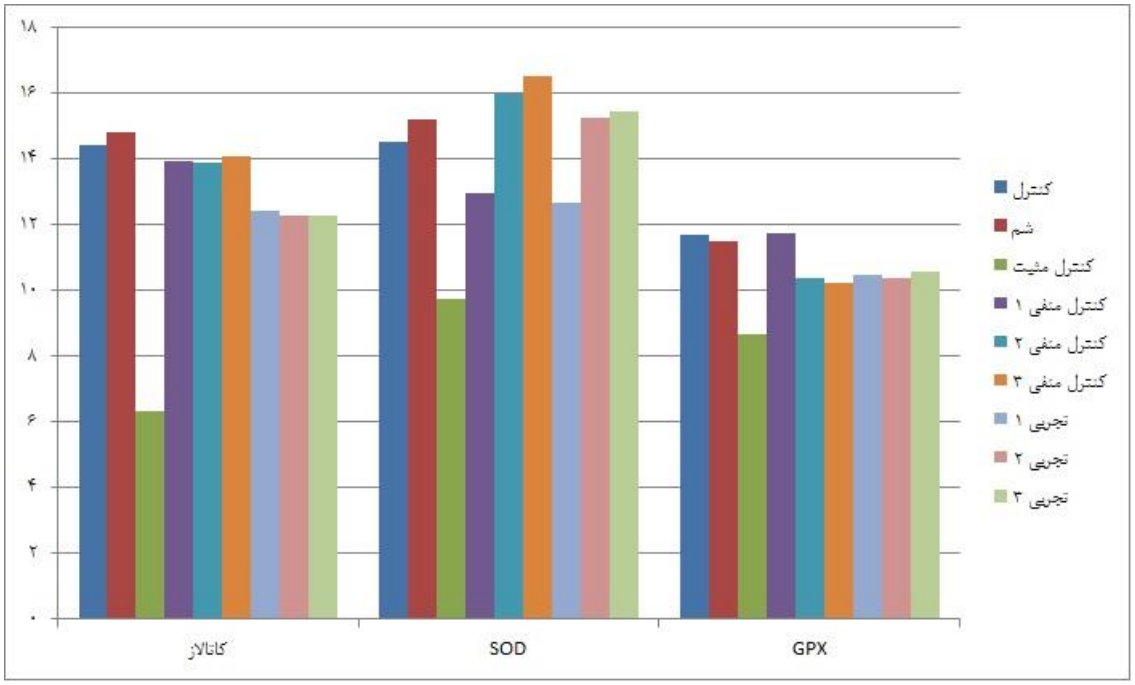
* در مقایسه با گروه کنترل و شم. † در مقایسه با گروه کنترل مثبت.

جدول ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح فعالیت آنزیم‌ها در گروه‌های مختلف

گروه ها	کاتالاز	سوپراکساید دیسموتاز	گلوتاتیون پراکسیداز
کنترل	۱۴/۴۲±۰/۵۷	۱۴/۵۲±۰/۸۹	۱۱/۷۲±۰/۳۷
شم	۱۴/۸۲±۰/۴۰	۱۵/۲۰±۰/۹۰	۱۱/۵۰±۰/۲۷
کنترل مثبت	*۶/۳۲±۱/۰۴	*۹/۷۵±۰/۶۶	*۸/۶۷±۰/۹۱
کنترل منفی ۱	۱۳/۹۲±۰/۶۷†	۱۴/۹۷±۰/۷۰†	۱۱/۷۵±۰/۲۹†
کنترل منفی ۲	۱۳/۹۰±۰/۹۱†	۱۶±۰/۴۹†	۱۰/۳۷±۰/۶۰†
کنترل منفی ۳	۱۴/۰۷±۰/۸۱†	۱۶/۵۵±۰/۵۲†	۱۰/۲۲±۱/۰۳†
تجربی ۱	۱۲/۴۳±۱/۳۱†	†*۱۲/۷۰±۰/۷۲	۱۰/۴۷±۰/۵۷†
تجربی ۲	۱۲/۳۰±۰/۹۲†	۱۵/۴۵±۰/۲۵†	۱۰/۳۷±۰/۹۸†
تجربی ۳	۱۲/۲۷±۰/۷۰†	۱۵/۴۷±۰/۸۲†	۱۰/۶۰±۰/۳۳†



نمودار ۱- مقایسه میانگین سطوح سرمی گلوکز، کلسترول، تری گلیسرید، LDL، HDL، کراتینین و BUN در گروه‌های مختلف



نمودار ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار سطوح فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، SOD و GPX در گروه‌های مختلف

بحث

این مطالعه نشان داد که تجویز تامسولوسین در موش-های صحرایی باعث افزایش سطوح سرمی گلوکز، کراتینین، BUN، کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز می‌شود اما تغییری در سطوح سرمی کلسترول، تری گلیسرید، LDL و HDL ایجاد نکرد. مطالعات گذشته نشان می‌دهند که مسدود کننده‌های گیرنده‌های آلفا-۱ آدرنرژیک تاثیر مثبتی بر سطوح کلسترول تام و تری‌گلیسرید دارند (۲۶). مشاهدات قبلی نشان می‌دهند که مسدودکننده‌های آلفا-۱ آدرنرژیک با تنظیم گیرنده‌های لیپوپروتئین با چگالی کم بر سنتز کلسترول و تری گلیسرید تاثیر می‌گذارند که در نتیجه منجر به سرکوب HMG-CoA reductase که در تنظیم کلسترول در کبد نقش دارد، می‌شود (۲۷). همچنین، پیشنهاد شده است که مسدودکننده‌های آلفا-۱ آدرنرژیک می‌توانند با افزایش فعالیت آنزیم‌های لیپوپروتئین لیپاز که تجزیه لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین را تعیین می‌کنند، لیپیدهای سرم را تحت تاثیر قرار دهند (۱۵).

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که تامسولوسین باعث افزایش سطح گلوکز خون می‌شود (۱۲، ۳۲) که با نتایج این مطالعه هماهنگ است. گلوکز توسط ناقل گلوکز GLUT4 که وابسته به انسولین است به داخل سلول منتقل می‌شود. جذب گلوکز پس از اتصال به گیرنده انسولین آغاز می شود، مسیرهای پیام دهی متنوع درون سلولی منجر به جابجایی ناقل گلوکز GLUT4می‌شود(۱۸). با این حال، مسیرهای غیر وابسته به انسولین نیز ممکن است به جذب گلوکز کمک کنند. یکی از این مسیرها توسط گیرنده α1 آدرنرژیک تنظیم می‌شود (۱۰، ۱۶، ۲۵).

تحریک گیرنده α1 آدرنرژیک منجر به فعال شدن فسفولیپاز C می‌شود و هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول بی فسفونات را آغاز می‌کند که منجر به فعال شدن پروتئین کیناز C (PKC) با آزادسازی کلسیم داخل سلولی و دی آسیل گلیسرول می‌شود (۴۵).

لیپیدهای موجود در مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول بی-فسفونات بعنوان نقش گیرنده α1 آدرنرژیک در جذب

گلوکز در انسان نیز تایید شده است در دو مطالعه، تحریک با آگونیست α1 آدرنرژیک منجر به کاهش غلظت گلوکز شد (٦، ١٩).

اثر تحریکی آنتاگونیست α1 بر جذب گلوکز توسط پرازوسین بعنوان یک آنتاگونیست گیرنده α مهار شد (٢٥).

این شواهد نقش بالقوه گیرنده α1 آدرنرژیک در متابولیسم گلوکز را روشن می‌کند. مهار مسیر گیرنده α1آدرنرژیک می‌تواند منجر به کاهش جذب گلوکز و در نتیجه افزایش غلظت گلوکز پلاسما شود. ثابت شده است که مصرف تامسولوسین بعنوان یک داروی انتخابی در هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات و آنتاگونیست گیرنده α1 آدرنرژیک باعث افزایش سطح قند خون در موش‌های صحرایی نر می‌شود(۳۲). همچنین نشان داده شده است که تجویز تامسولوسین در بیمان مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات باعث افزایس سطح انسولین پلاسما می‌شود (۱۲).

مطالعات قبلی نشان می‌دهند که تامسولوسین می‌تواند آسیب کلیوی را با افزایش میزان کراتینین و BUN پلاسما القا کند (۳). استرس اکسیداتیو به عنوان عدم تعادل بین سیستم اکسیدان و آنتی‌اکسیدان به دلیل تولید بیش از حد ROS، که می‌تواند باعث اختلال عملکرد سلول‌ها و مولکول‌ها شود، تعریف می‌شود. تولید ROS به طور قابل توجهی در شرایط گلوکز بالا افزایش می‌یابد که می تواند منجر به آسیب کلیوی شود. ROS بیش از حد همچنین عملکرد دیواره مویرگی گلومرولی را تغییر می‌دهد که منجر به افزایش نفوذپذیری آلبومین می‌شود که مسئول بروز میکروآلبومینوری است (٤١). نشان داده شده است که تامسولوسین می‌تواند استرس اکسیداتیو را در بافت-های مختلف بدن القا کند (۳، ٣٤). به نظر می‌رسد مکانیسمی که توسط آن تامسولوسین باعث ایجاد استرس اکسیداتیو در بافت های هدف می‌شود تولید رادیکال‌های هیدروکسیل ($OH^{\cdot}$) باشد. شواهد نشان می‌دهند که تامسولوسین می‌تواند میزان نیتریک اکساید را در بافت‌های هدف افزایش دهد (۳). نیتریک اکساید یک مولکول پیام‌رسان است که اثرات متعددی بر عملکرد کلیه، قلب و عروق و سیستم متابولیک بدن دارد (۹). نیتریک اکساید بعنوان یک رادیکال آزاد دارای یک الکترون منفرد جفت نشده است و افزایش بیش از حد آن با آسیب بافتی و شرایط پاتولوژیک مرتبط است. واکنش سوپراکسید ($O2^{-}$) با NO منجر به تشکیل پراکسی نیتریت ($ONOO^{-}$) می‌شود که بسیار واکنش پذیرتر و سمی‌تر از پیش سازهای آن است و در نهایت می‌تواند موجب تشکیل $OH^{\cdot}$ شود. تا رادیکال‌های آزاد تولید کند که به نوبه خود به سرعت با اکسیژن واکنش می‌دهند و پراکسید تشکیل می‌دهند. سپس، این پراکسیدها به عنوان رادیکال‌های آزاد عمل می‌کنند که منجر به از بین رفتن بیشتر اسیدهای چرب غیراشباع و آسیب گسترده غشاء می‌شوند (۲۳). مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی پیچیده و تقسیم‌بندی شده‌اند و تنظیم مستقل سطوح سیتوپلاسمی، میتوکندریایی و هسته‌ای ROSرا امکان‌پذیر می‌سازند. سطوح ROS در سیستم‌های زنده توسط آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی متعددی از جمله سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز تنظیم می‌شود (٤٠).

به نظر می‌رسد افزایش NO که بواسطه تامسولوسین القا شده است می‌تواند مسئول کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و در نتیجه آسیب کلیوی باشد(۳). برخلاف این مطالعات، برخی مطالعات *in vitro* نشان می دهد که تامسولوسین می تواند اثرات ضدالتهابی از خود نشان دهد و با مهار فاکتورهای پیش‌التهابی و کاهش ROS، استرس اکسیداتیو را بهبود دهد (٤١). نتایج این مطالعات با

نتایج حاصل از این مطالعه در تضاد است. مدیریت داروهای شیمیایی با استفاده از داروهای گیاهی می-تواند رویکردی چالش برانگیز باشد زیرا مصرف همزمان این داروها می‌تواند هم سود و هم خطر بالقوه برای مدیریت بیماری داشته باشد. بنابراین تداخلات داروهای گیاهی و شیمیایی و عوارض آن باید بررسی شوند تا هرگونه اثرات کاهشی یا افزایشی آنها مشخص گردد (۲). نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک بویژه در دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر گرم وزن بدن در موش‌های صحرایی نر تیمار شده با تامسولوسین سطوح سرمی گلوکز، کراتینین، BUN، کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز را بهبود میدهد. مصرف دانه گیاه عدس الملک در طب سنتی به عنوان یک عامل ضد دیابت سابقه طولانی دارد. همچنین مطالعات متعدد نشان می دهند که عصاره دانه عدس‌الملک دارای اثرات ضد دیابتی است. به نظر می‌رسد این گیاه با افزایش سطح انسولین و کاهش مقاومت به انسولین اثرات ضد دیابتی خود را اعمال می‌کند (۲، ۴۲). همچنین، اثر هیپوگلیسمی عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک ممکن است به دلیل افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتای باقیمانده پانکراس یا محافظت از سلول‌های بتای عملکردی در برابر آسیب باشد. مشاهده شده است که تیمار با عصاره دانه عدس‌الملک در موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان، با کاهش سطح گلوکز خون و افزایش سطح انسولین همراه است (۳۵).

مشابه با نتایج این مطالعه، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که عصاره هیدروالکلی دانه عدس‌الملک فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش می‌دهند. همچنین به دنبال افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، پراکسیداسیون لیپیدی کاهش می‌یابد (۲).

اثرات بهبود دهنده عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک بر گلوکز خون و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی به محتویات فنلی و فلاونوئیدی آن نسبت داده می شود. این ترکیبات می‌توانند به عنوان مهارکننده‌های آنزیم-های آلفا آمیلاز و آلفا گلوکوزیداز برای کنترل سطح قند خون عمل کنند. اثر مهارکنندگی بر روی این آنزیم‌ها باعث کاهش هضم قند در روده کوچک می-شود (۵، ۳۷).

سایر فعالیت‌های احتمالی ضد دیابت که به مشتقات فنولیک و فلاوونوئید نسبت داده می‌شود عبارتند از کاهش جذب قند روده‌ای با مهار جذب وابسته به Na^+، افزایش ترشح انسولین توسط تحریک سلول-های بتا، افزایش گلوکز بافتی، سرکوب سنتز اسیدهای چرب و مهار گلوکونئوژنز (۲). علاوه بر خواص ضددیابتی، بیشتر ترکیبات فنلی و فلاوونوئیدی دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی نیز هستند. اثر محافظتی این متابولیت‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو به پتانسیل اکسایش-کاهش (ردوکس) گروه‌های هیدروکسیل فنلی بستگی دارد که به آنها اجازه می‌دهد به عنوان اهدا کننده هیدروژن و عوامل کاهنده و همچنین حذف کننده های اکسیژن منفرد عمل کنند (۳۰). پس از حذف گروه‌های هیدروکسیل ترکیبات فنلی با استفاده از متیلاسیون و استیلاسیون، کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی و مهارکنندگی این ترکیبات مشاهده میشود. عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک علاوه بر کاهش ROS و افزایش سطوح فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، می تواند فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را نیز بهبود ببخشد که به اثرات محافظتی فنولیک‌ها و فلاوونوئیدها در سیستم بیولوژیکی نسبت داده می‌شود (۲). مطالعات نشان دادند موش‌های صحرایی که مجاری صفروای آنها بصورت تجربی

بسته شده است سطح نیتریک اکساید را افزایش می-دهند که تجویز عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن سطح نیتریک اکساید را کاهش می‌دهد. به نظر می-رسد عصاره هیدروالکلی دانه عدس‌الملک با تاثیر بر بیان ژن iNOS که آنزیم نیتریک اکساید سنتاز را کد می‌کند موجب کاهش آن می‌شود (۳۳). نیتریک اکساید یک مولکول بسیار واکنش پذیر است که به دنبال استرس اکسیداتیو می تواند در سلول‌ها تولید شود. به نظر می‌رسد عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک می‌تواند با گونه‌های فعال نیتروژن مانند نیتریک اکساید در سطح سلولی مقابله کند و در نتیجه باعث کاهش استرس اکسیداتیو شود و از آسیب بافتی پیشگیری یا محافظت نماید (۳۳، ۷). در این مطالعه، عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک توانست سطح کلسترول و تری گلیسرید را کاهش دهد در حالی که بر سطح LDL و HDL تاثیری نداشت. برخی از مطالعات قبلی نشان می‌دهند که تجویز دانه گیاه عدس‌الملک در بیماران دیابتی به مدت ۲ ماه با دوز ۱۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تاثیری بر میزان کلسترول، تری گلیسرید، LDL و HDL ندارد(۱۷). با این حال نشان داده شده است که عصاره هیدروالکلی دانه عدس‌الملک با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌تواند سطح کلسترول و تری گلیسرید را در موش‌های صحرایی دیابتی کاهش دهد (۲۲). همچنین نشان داده شده است که عصاره دانه عدس-الملک سطح سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول را در موش‌های صحرایی هیپرکلسترولمیک کاهش می‌دهد (۲۱). اختلال در متابولیسم لیپید یکی از ویژگی‌های کلیدی برخی از شرایط پاتولوژیک است (۲۲). به نظر می‌رسد مکانیسمی که با آن عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک موجب کاهش سطح کلسترول و تری گلیسرید و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌شود به دلیل وجود استرول‌ها در محتوای آن است. استرول‌ها با فعالیت‌های دارویی فراوان، غلظت کلسترول را در پلاسما کاهش می‌دهند و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را با فعال‌سازی مسیر وابسته به گیرنده استروژن/-PI3 kinase با نقش جمع‌آوری کننده ROS تحریک می‌کنند. همچنین، استرول‌ها می توانند سطوح گلوکز و نیتریک اکساید را کاهش دهند و به دنبال آن سطح و حساسیت انسولین را افزایش دهند و با افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی، اثرات محافظتی خود را اعمال کنند (۱).

از محدودیت‌های این مطالعه می توان به دوره کوتاه مطالعه، عدم استفاده از دوزهای بالاتر عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک و تامسولوسین و عدم مطالعه تغییرات بافتی کلیه اشاره نمود، بنابراین پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی این موارد مد نظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

تجویز تامسولوسین با دوز ۰/٤ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۸ روز در موش‌های صحرایی نر بالغ موجب کاهش سطوح سرمی گلوکز، کراتینین، BUN و آنزیم‌های آنتی اکسیدانی کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز گردید اما تاثیری بر سطوح سرمی کلسترول، تری گلیسرید، LDL و HDL نداشت. بنابراین تامسولوسین می‌تواند آسیب کلیوی را با تغییر پارامترهای بیوشیمیایی خون القا کند. با این حال، تجویز عصاره هیدروالکلی دانه عدس‌الملک در دوزهای ٤۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بیشترین تاثیر را در بهبود سطوح سرمی گلوکز، کراتینین، BUN و آنزیم‌های آنتی اکسیدانی کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز داشت. به نظر می‌رسد تاثیر عصاره هیدروالکلی دانه عدس الملک بصورت وابسته به دوز باشد و در دوزهای

بالاتر بیشترین تاثیر را داشته باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود جهت مقابله با اثرات منفی تامسولوسین بر میزان قند خون، بافت کلیه و سیستم آنتی‌اکسیدانی، عصاره هیدروالکلی دانه عدس‌الملک بعنوان یک مکمل در افرادی که این دارو برای آنها تجویز می-شود، در نظر گرفته شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از این تحقیق برگرفته از تز دکتری می‌باشد و نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از کلیه افرادی که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی نمایند. هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

منابع

1. Ahmadi A. Khalili M. Margedari S.H. Nahri-Niknafs B. 2016. The effects of solvent polarity on hypoglycemic and hypolipidemic activities of Securigera securidaca (L.) seeds. *Drug Research*, 66(03):130-135.

2. Alizadeh-Fanalou S., Babaei M., Hosseini A., Azadi N., Nazarizadeh A., Shojaii A., Bahreini E. 2020. Effects of Securigera Securidaca seed extract in combination with glibenclamide on antioxidant capacity, fibroblast growth factor 21 and insulin resistance in hyperglycemic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 24(8):112-121.

3. Al-Jassabi S., Al-Omari A., Saad A., Azirun M.S. 2011. Tamsulosin-Induced hepatotoxicity and nephrotoxicity and its prevention by potato peel extract. *Am-Euro J Toxicol Sci*, 3(2):52-58..

4. Babaei M., Alizadeh-Fanalou S., Nourian A., Yarahmadi S., Farahmandian N., Nabi-Afjadi M., Bahreini E. 2021. Evaluation of testicular glycogen storage, FGF21 and LDH expression and physiological parameters of sperm in hyperglycemic rats treated with hydroalcoholic extract of Securigera Securidaca seeds, and Glibenclamide. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19(1):1-15.

5. Bhat M., Zinjarde S.S., Bhargava S., Y., Kumar A.R., Joshi B.N. 2011. Antidiabetic Indian plants: a good source of potent amylase inhibitors. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 20(5):44-59.

6. Boschmann M., Krupp G., Luft F.C., Klaus S., Jordan J. 2002. In Vivo Response to α1- Adrenoreceptor Stimulation in Human White Adipose Tissue. *Obesity research*, 10(6):555-558.

7. Bryan N.S., Grisham M.B. 2007. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(5):645-657.

8. Cai Y., Luo Q., Sun M., Corke H. 2004. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life sciences*, 74(17):2157-2184.

9. Carlström M. 2021. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nature Reviews Nephrology*, 17(9):575-590.

10. Cheng J.T., Liu I.M., Yen S.T., Chen P. C. 2000. Role of α1A-adrenoceptor in the regulation of glucose uptake into white adipocyte of rats in vitro. *Autonomic Neuroscience*, 84(3):140-146.

11. Cice T., Gokturk H.S., Unler G.K. 2015. Acute hepatocellular drug induced liver injury probably by alfuzosin. *Case Reports in Urology*, 20(15):89-96.

12. Dikko M., Sarkingobir Y., Umar A.I.. 2020. Effect of Tamsulosin Administration on Oral Glucose Tolerance (OGT) In Normal Wistar Rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 35(2):187-190.

13. Duan L., Zhang C., Zha Y., Chang Y., Guo L. 2020. Comparison of bioactive phenolic compounds and antioxidant activities of different parts of Taraxacum mongolicum. *Molecules*, 25(14):32-60.

14. El-Borady O.M., Othman M.S., Atallah H.H., Moneim A.E.A. 2020. Hypoglycemic potential of selenium nanoparticles capped with polyvinyl-pyrrolidone in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats. *Heliyon*, 6(5):40-45.

15. Enroth S., Maturi V., Berggrund M., Enroth, S.B., Moustakas A., Johansson Å., Gyllensten U. 2018. Systemic and specific effects of antihypertensive and lipid-lowering medication on plasma protein biomarkers for cardiovascular diseases. *Scientific Reports*, 8(1):1-10.

16. Faintrenie G., Géloën A. 1998. Alpha-1 adrenergic stimulation of glucose uptake in rat white adipocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286(2):607-610.

17. Fallah Huseini H., Hooseini P., Heshmat R., Yazdani D., Rahmani M. ,Hemati Moqadam H.R., Alavi S.H.R. 2006. The clinical investigation of securigera securidaca (L.)(degen & doerfler) seeds in type II diabetic patients a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Medicinal Plants*, 5(20): 75-79.

18. Farese R.V. 2001. Insulin-sensitive phospholipid signaling systems and glucose transport. Update II. *Experimental Biology and Medicine*, 226(4):283-295.

19. FlechtnerMors M., Jenkinson C.P., Alt A., Biesalski H.K., Adler G., Ditschuneit H. H. 2004. Sympathetic Regulation of Glucose Uptake by the α1- Adrenoceptor in Human Obesity. *Obesity Research*, 12(4):612-620.

20. Franco-Salinas G. 2010. de la Rosette JJMCH & Michel MC Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified-release and oral controlled absorption system formulations. *Clincal Pharmacokinetic*, 49:177-188.

21. Garjani A., Fathiazad F., Zakheri A., Akbari N.A., Azarmie Y., Fakhrjoo A., Maleki-Dizaji N. 2009. The effect of total extract of Securigera securidaca L. seeds on serum lipid profiles, antioxidant status, and vascular function in hypercholesterolemic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 126(3): 525-532.

22. Ghorbani A., Marjaneh R.M., Rajaei Z. 2014. Effects of securigera securidaca extract on lipolysis and adipogenesis in diabetic rats. *Cholesterol*, 20(14):145-162.

23. Hong Y.A., Park C.W. 2021. Catalytic Antioxidants in the Kidney. *Antioxidants*. 10:130-144.

24. Hosseinzadeh H., Ramezani M., Danaei A.R. 2002. Antihyperglycaemic effect and acute toxicity of Securigera Securidaca L. seed extracts in mice. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 16(8):745-747.

25. Hutchinson D.S., Bengtsson T. 2005. α1A-adrenoceptors activate glucose uptake in L6 muscle cells through a phospholipase C-, phosphatidylinositol-3 kinase-, and atypical protein kinase C-dependent pathway. *Endocrinology*, 146(2):901-912.

26. Kabra N.K. 2014. Alpha blockers and metabolic syndrome. *J Associ Physi India*, 62:13-16.

27. .

28. Katzung B.G. 2004. Drug receptors and pharmacodynamics. Basic and clinical pharmacology, 9nd ed. (McGraw-Hill Medical), p.17-19.

Medicinal Plants Research, 5(14): 3188-3191.

37. PubChem (Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 129211, Tamsulosin. Available from: https://pubchem. ncbi.nlm. nih.gov/compound/129211.

38. Rasouli H., Hosseini-Ghazvini S. M.B., Adibi H., Khodarahmi R. 2017. Differential α-amylase/α-glucosidase inhibitory activities of plant-derived phenolic compounds: a virtual screening perspective for the treatment of obesity and diabetes. *Food & function*, 8(5): 1942-1954.

39. Roostazadeh A., Firoozrai M., Shabani M. 2008. Effect of aqueous seed extract of Securigera Securidaca on erythrocytes catalase activity in type 1 diabetic rats. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 1(4):9-14.

40. Rosen R.C., Wei J.T., Althof S.E., Seftel A.D., Miner M., Perelman M.A., Patient Survey Steering Committee. (2009). Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH Registry. *Urology*, 73(3):562-566.

41. So M.J., Cho E.J. 2014. Phloroglucinol attenuates free radical-induced oxidative stress. *Preventive nutrition and food science*, 19(3):129-143.

42. Sun L., Sun C., Zhou S., Zhang L., Hu W. 2021. Tamsulosin attenuates high glucose-induced injury in glomerular endothelial cells. *Bioengineered*, 12(1): 5184-5194.

43. Tofighi Z., Moradi-Afrapoli F., Ebrahimi S.N., Goodarzi S., Hadjiakhoondi A., Neuburger M., Yassa N. 2017. Securigenin glycosides as hypoglycemic principles of Securigera securidaca

29. Kohestani Y., Kohestani B., Shirmohamadi Z., Faghani M. 2020. Effect of tamsulosin on testis histopathology and serum hormones in adult rats: Experimental study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 18(7):531.

30. Lepor H., Kazzazi A., Djavan B., 2012. α-Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. *Current opinion in urology*, 22(1):7-15.

31. López A. Rico M. Santana-Casiano J. M. González A. G. González-Dávila M. 2015. Phenolic profile of Dunaliella tertiolecta growing under high levels of copper and iron. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(19):14820-14828.

32. Michel M. C. de la Rosette J. J. 2004. Efficacy and safety of tamsulosin in the treatment of urological diseases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5(1):151-160.

33. Moharir G. Bharatha A. Naikawadi A.A. Wali R.S. 2015. Effect of tamsulosin a selective α1-antagonist on glucose homeostasis in rats. *Int J Pharm Pharm Sci;* 7(3):232-234.

34. Nasehi Z. Kheiripour N. Taheri M. A. Ardjmand A. Jozi F. Aghadavod E. Shahaboddin M. E. 2022. The Protective Effects of Securigera securidaca Seed Extract on Liver Injury Induced by Bile Duct Ligation in Rats. *BioMed Research International*, 20(22):42-61.

35. Olayinka E. T. Adewole K. E. 2021. Ameliorative effect of morin on dutasteride-tamsulosin-induced testicular oxidative stress in rat. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 18(2): 327-337.

36. Mahdi P. Mohammad E. S. Ali-Akbar M. Karim P. 2011. To study the effects of Securigera securidaca (L.) seed against alloxan-induced hyperglycemia. *Journal of*

seeds. *Journal of natural medicines*, 71(1): 272-280.

44. Tungmunnithum D., Thongboonyou A., Pholboon A., Yangsabai A. 2018. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview. *Medicines*, 5(3):93-107.

45. Zahedi-Asl S., Marahel H., Zaree B. 2005. Study on the effects of chloroformic extract of Securigera Securidaca on serum glucose level and liver glycogen content of mice. *Journal of Kerman University of medical sciences*, 11(1):32-38.

46. Zhong H., Minneman K.P. 1999. Alpha1-adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol*; 375(1-3):261-76.

Evaluation of the Protective Effects of the Hydroalcoholic Extract of *Securigera Securidaca* L. Seeds on Alterations of Serum Biochemical Parameters and Renal Indices in Tamsulosin-Treated Male Rats

Sedigheh Khezri Motlagh, Mokhtar Mokhtari*, Mehrdad Shariati

Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Abstract

Securigera securidaca L. seeds are rich in polyphenols and flavonoids that have many biological effects. The aim of this study was to evaluate the protective effects of hydroalcoholic extract of *Securigera securidaca* seed on alterations in serum biochemical parameters including glucose, lipid profile (cholesterol, triglyceride, LDL and HDL), renal function indices (creatinine and BUN) and antioxidant enzymes activity (Catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase) in tamsulosin-treated male rats. Seventy-two adult male rats were grouped into 9 groups of 8. The control group did not receive drug treatment but the sham group received 1 ml of extract solvent, the positive control group received 0.4 mg/kg Tamsulosin, negative control groups 1, 2, and 3 received 200, 400, and 800 mg/kg extract, respectively and experimental groups 1, 2 and 3 first received 0.4 mg/kg Tamsulosin and then 200, 400 and 800 mg/kg of extract for 28 days, respectively. Finally, blood samples were collected to measure the serum biochemical parameters. Tamsulosin increased the levels of glucose, creatinine and BUN, and decreased the level of antioxidant enzymes activity in the control group ($p < 0.05$), but did not cause significant changes in the level of lipid profile ($p > 0.05$). However, treatment with doses of 400 and 800 mg/kg of extract in experimental groups 2 and 3, improved glucose, creatinine, BUN and antioxidant enzymes activity compared to the control group ($p < 0.05$). Hydroalcoholic extract of *Securigera securidaca* seeds can improve changes in biochemical parameters and renal function indices in the serum of tamsulosin-treated male rats.

Keywords: Tamsulosin, *Securigera securidaca* L., Kidney, Lipid, Rat.